

Impatto della vaccinazione infantile sugli esiti sanitari cronici a breve e lungo termine nei bambini: uno studio di coorte alla nascita

Lois Lamerato, PhD¹ , Abigail Chatfield, MS¹ , Amy Tang, PhD¹ , Marcus Zervos, MD^{2,3}

Henry Ford Health System, Detroit MI

Dipartimento di Scienze della Salute

Pubblica¹ Divisione Malattie Infettive²

Wayne State University School of Medicine, Detroit MI³

Titolo: Associazione tra vaccinazioni infantili e salute cronica nei bambini

Numero di parole: 292 (abstract), 4143 (corpo del testo)

Autore corrispondente:

Lois Lamerato, PhD

Ricercatrice senior

Scienze della salute pubblica

Henry Ford Health System 1

Ford Place – 5C

Detroit, MI 48202

Telefono: 313-874-6367

llamera1@hfhs.org

Informativa finanziaria: questo studio non ha ricevuto finanziamenti esterni.

Abstract

Obiettivo: Confrontare gli esiti sanitari a breve e lungo termine, in un contesto di pagatori acquisiti, dei bambini esposti a uno o più vaccini con quelli non esposti.

Progetto: studio di coorte alla nascita

Ambiente: Sistema sanitario integrato nel Michigan.

Partecipanti: 18.468 bambini nati tra il 2000 e il 2016 iscritti al piano assicurativo del sistema sanitario.

Principali parametri di valutazione: sviluppo di una patologia cronica nel corso del tempo.

Risultati: un totale di 18.468 soggetti consecutivi hanno soddisfatto i criteri di ammissibilità allo studio, di cui 1.957 non erano stati esposti alla vaccinazione e 16.511 avevano ricevuto almeno un vaccino durante la loro iscrizione al piano con vari livelli di esposizione. Dopo un aggiustamento multivariato, il modello di rischio proporzionale di Cox ha dimostrato che l'esposizione alla vaccinazione era associata in modo indipendente a un aumento del rischio di sviluppare una condizione di salute cronica (HR 2,53, CI 2,16-2,96). Tra le condizioni di salute croniche, l'esposizione alla vaccinazione era associata in modo indipendente a un aumento del rischio di asma (HR 4,25, CI 3,23-5,59), malattie autoimmuni (HR 4,79, IC 1,36-16,94), malattie atopiche (HR 3,03, IC 2,01-4,57), eczema (HR 1,31, IC 1,13-1,52) e disturbi dello sviluppo neurologico (HR 5,53, IC 2,91-10,51). Non sono state riscontrate condizioni di salute croniche associate a un aumento del rischio nel gruppo non esposto. La probabilità complessiva di non sviluppare una condizione di salute cronica a 10 anni di follow-up era del 43% nel gruppo esposto alla vaccinazione e dell'83% nel gruppo non esposto.

Conclusione: questo studio ha rilevato che l'esposizione alla vaccinazione era associata in modo indipendente a un aumento complessivo di 2,5 volte della probabilità di sviluppare una patologia cronica, rispetto ai bambini non esposti alla vaccinazione. Questa associazione era determinata principalmente da asma, malattie atopiche, eczema, malattie autoimmuni e disturbi dello sviluppo neurologico. Ciò suggerisce che in alcuni bambini l'esposizione alla vaccinazione può aumentare la probabilità di sviluppare una patologia cronica, in particolare una di queste patologie.

Introduzione

Negli ultimi 30 anni, la prevalenza delle condizioni di salute croniche nei bambini è aumentata.¹ Secondo uno studio del 2011, circa il 43% dei bambini negli Stati Uniti (32 milioni) presenta almeno una delle 20 condizioni di salute croniche valutate nello studio.² Nonostante ciò, i dati pubblicati per determinare i fattori che contribuiscono a questo fenomeno sono scarsi.

La vaccinazione ha ridotto l'incidenza di alcune infezioni infantili mirate e la morbilità e mortalità ad esse associate.³ Ciononostante, l'esitazione vaccinale rimane un ostacolo significativo al mantenimento e all'aumento della copertura vaccinale e il numero di genitori che rinunciano a tutte le vaccinazioni è in aumento.^{4,5} Le preoccupazioni più comuni dei genitori riguardano l'aumento del calendario vaccinale, la somministrazione contemporanea di più vaccini e il potenziale rischio di effetti collaterali a lungo termine derivanti dalla vaccinazione.⁶⁻⁹ La ricerca che affronta queste preoccupazioni relative alla sicurezza dei vaccini può aiutare i medici nelle discussioni con i loro pazienti e servire a rassicurare i genitori sulla sicurezza complessiva della vaccinazione.¹⁰

Il periodo di revisione della sicurezza nelle sperimentazioni cliniche pre-autorizzazione è in genere di durata insufficiente (≤ 30 giorni)

per valutare l'impatto di un vaccino sui risultati di salute a lungo termine.¹¹ Tuttavia, una serie di studi osservazionali post-autorizzazione hanno esaminato, con risultati contrastanti, se determinati vaccini siano associati allo sviluppo di determinate condizioni di salute.¹²⁻¹⁶ Un limite importante di questi studi, come evidenziato dal rapporto dell'Institute of Medicine (IOM), *The Childhood Immunization Schedule and Safety* (Il calendario delle vaccinazioni infantili e la sicurezza)⁽¹⁰⁾ è che "la maggior parte della ricerca relativa ai vaccini si concentra sui risultati di singole vaccinazioni o combinazioni di vaccini somministrati in un'unica visita", invece di confrontare popolazioni completamente non vaccinate con quelle che ricevono uno o più vaccini. Ciò ha portato l'IOM a raccomandare studi retrospettivi che valutassero gli esiti sulla salute delle popolazioni vaccinate rispetto a quelle non vaccinate.

Pertanto, questo studio ha confrontato gli esiti sulla salute a breve e lungo termine, in un contesto di pagatori catturati, dei bambini non esposti ai vaccini con quelli esposti a uno o più vaccini. Colmare questa significativa lacuna nei dati potrebbe alleviare le preoccupazioni dei genitori e rafforzare la fiducia nei vaccini.

Metodi

Ambiente dello studio

L'Henry Ford Health System (HFHS) è un grande sistema sanitario integrato verticalmente che offre servizi di assistenza primaria, pediatrica, acuta e specialistica nell'area metropolitana di Detroit, con 4,2 milioni di visite ambulatoriali all'anno. L'Health Alliance Plan (HAP), un'organizzazione sanitaria senza scopo di lucro (HMO) e filiale dell'HFHS, conta circa 570.000 membri iscritti, di cui circa un terzo riceve assistenza all'interno dell'HFHS. La diversità della popolazione di pazienti, le risorse cliniche e i sistemi informatici dell'HFHS lo rendono particolarmente adatto a questo studio.

Progetto dello studio

Questo studio retrospettivo ha valutato i risultati sanitari di una coorte consecutiva di bambini nati tra il 2000 e il 2016 e iscritti all'HAP. Questa coorte è stata identificata utilizzando il database amministrativo dell'HAP e dell'HFHS. I soggetti sono stati osservati dalla nascita fino alla prima delle due date seguenti: la cancellazione dall'iscrizione al piano o il 31 dicembre 2017. Le fonti dei dati per questo studio includevano le cartelle cliniche, i registri clinici e quelli dei pagatori dell'HFHS e dell'HAP, integrati con i dati del registro delle vaccinazioni dello Stato del Michigan. Le tabelle dei dati includevano gli incontri (ambulatoriali e di emergenza), i ricoveri ospedalieri, le diagnosi, le procedure e i dati di fatturazione relativi a tutti i servizi. Le vaccinazioni valutate includevano tutti i vaccini previsti dal calendario vaccinale raccomandato dai Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) per bambini e adolescenti (calendario vaccinale). I dati relativi ai decessi sono stati ottenuti dalle cartelle cliniche elettroniche dell'HFHS e dal Sistema dei registri anagrafici dello Stato del Michigan ed è stata condotta una revisione manuale delle cartelle cliniche per accertare la causa di morte dei soggetti deceduti durante l'iscrizione al piano. Tutti i pazienti dell'HFHS ricevono un numero di cartella clinica a vita che collega tutte le tabelle di dati.

Lo studio è stato esaminato e approvato dal Comitato di revisione istituzionale dell'HFHS e condotto in conformità con le Linee guida per le buone pratiche di farmacoepidemiologia dell'International Society for Pharmacoepidemiology (https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm).

Popolazione dello studio

Criteri di inclusione: nati e iscritti all'HAP per un periodo di 60 giorni tra il 1° gennaio 2000 e il 1° dicembre ≥ 31, 2016 con HFHS designato come loro sistema di assistenza primaria.

Criteri di esclusione: anomalie cromosomiche, paralisi cerebrale, fibrosi cistica, spina bifida, cardiopatie congenite o patologie cerebrali, neurologiche o altre condizioni congenite presenti o scoperte dopo la

nascita. Queste esclusioni corrispondono all'obiettivo di valutare gli esiti di salute a lungo termine in una coorte di nascita generalmente sana.

Definizioni e valutazione dei risultati

L'esito primario di questo studio era un esito composito di salute cronica che includeva condizioni identificate dalla Child and Adolescent Health Measurement Initiative ² e integrate con condizioni considerate di interesse pubblico o di rilevanza per la salute pubblica nel Libro bianco del CDC sullo studio della sicurezza del calendario vaccinale infantile.¹⁷ Il risultato composito include: diabete, asma, allergie alimentari, cancro, disfunzioni cerebrali, malattie atopiche e autoimmuni, disturbi neurologici, dello sviluppo neurologico, convulsioni e disturbi mentali. I soggetti con una o più di queste condizioni sono stati classificati come affetti da una condizione di salute cronica. Altre condizioni di salute valutate, ma non incluse nel composito, includono attacchi d'asma o broncospasmo, anafilassi, eczema (acuto e cronico), otite (acuta e cronica) e allergia alle arachidi.

Abbiamo identificato le diagnosi pertinenti della Classificazione Internazionale delle Malattie, Nona e Decima Revisione (ICD-9-CM e ICD-10-CM) dalle visite mediche durante l'iscrizione al piano per le condizioni di interesse. I soggetti sono stati classificati in base all'esposizione alle vaccinazioni prima dell'insorgenza di ciascuna condizione (esposti rispetto a non esposti) e poi confrontati in base allo stato di esposizione.

La disfunzione cerebrale è stata definita come encefalopatia o encefalite. I disturbi dello sviluppo neurologico sono stati definiti come autismo, tic, ADD/ADHD, ritardo dello sviluppo, disturbi del linguaggio e disturbi dell'apprendimento, motori, intellettuali, comportamentali e altre disabilità psicologiche. I disturbi della salute mentale sono stati definiti come ansia, depressione, disturbo bipolare, fobia, disturbi emotivi, psicosi, disturbi somatoformi, disturbi alimentari, disturbi maniacali, disturbi mentali, disturbi dell'umore, disturbi ossessivo-compulsivi, disturbi della personalità e disturbi da stress/adattamento. Solo i bambini di età pari o superiore a 2 anni sono stati valutati per i disturbi dello sviluppo neurologico e della salute mentale. L'eczema cronico è stato definito come almeno 1 recidiva 60 giorni o più dopo il primo episodio. L'infezione cronica dell'orecchio è stata definita come almeno 2 recidive entro un anno dal primo episodio.

Analisi statistica

Le caratteristiche descrittive sono riportate come percentuali, valori m e $d \pm i$ deviazioni standard o

valori mediani con intervalli interquartili (IQR). Sono stati utilizzati test chi-quadrato per confrontare la differenza nelle caratteristiche di base tra bambini vaccinati e non vaccinati alla nascita. Sono stati calcolati il numero di eventi per ciascun esito e il tasso di incidenza per 1.000.000 di anni-paziente (pt-yrs). I rapporti di incidenza, calcolati mediante modelli di regressione di Poisson, sono presentati con i relativi intervalli di confidenza al 95%. Sono stati utilizzati modelli di rischio proporzionale di Cox univariati e multivariati per valutare l'associazione tra esiti di salute e stato vaccinale. Il metodo Kaplan-Meier è stato utilizzato per stimare il rischio cumulativo a 10 anni di sviluppare una condizione di salute cronica dalla nascita al primo episodio della condizione e classificato in base alla precedente esposizione alla vaccinazione (esposto rispetto a non esposto). I gruppi sono stati confrontati utilizzando un test log-rank. Un valore $P < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Poiché il tempo di arruolamento era complessivamente più breve nel gruppo non esposto, sono state condotte analisi di sensibilità ripetendo le analisi di cui sopra per i soggetti arruolati per almeno 1 anno, 3 anni e 5 anni. Inoltre, per superare il potenziale bias di accertamento nei soggetti con livelli inferiori di utilizzo dell'assistenza sanitaria, abbiamo condotto un'analisi di sensibilità ripetendo le analisi di cui sopra solo nei soggetti con almeno un incontro presso l'HFHS durante l'arruolamento nel piano.

Risultati

Popolazione dello studio

Un totale di 18.468 soggetti consecutivi ha soddisfatto i criteri di ammissibilità, di cui 1.957 non esposti e 16.511 esposti ad almeno un vaccino, vedere Tabella 1. Nei soggetti esposti, il numero mediano di vaccinazioni era 18 (IQR 2-28). Le caratteristiche più comuni nel gruppo esposto erano sesso femminile, razza afroamericana, basso peso alla nascita, prematurità, distress respiratorio e trauma alla nascita. Il tempo mediano di follow-up è stato di 904 (IQR 392-1.954) giorni per tutti i soggetti, 970 (IQR 430-2.093) giorni per i soggetti esposti e 461 (IQR 196-1.081) giorni per i soggetti non esposti (con un'iscrizione fino a 6.575 giorni nel gruppo esposto e 6.386 giorni nel gruppo non esposto).

Risultati clinici

Sono stati calcolati i tassi di incidenza e i rapporti di incidenza (IRR), sulla base dello stato di esposizione prima dello sviluppo della patologia, cfr. Tabella 2. Nel complesso, lo sviluppo di una patologia cronica si è verificato

più spesso nel gruppo esposto rispetto a quello non esposto alla vaccinazione (277 vs. 112 per milione di anni-paziente, ($p < 0,0001$) ed era più comune in coloro che erano stati esposti alla vaccinazione (IRR 2,48, CI 2,12-2,91).

È stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra la vaccinazione e l'incidenza di asma, malattie atopiche e autoimmuni, disturbi mentali e dello sviluppo neurologico, compresi ritardi dello sviluppo e disturbi del linguaggio. Non è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra l'esposizione al vaccino e l'incidenza di cancro, allergie alimentari, autismo, disabilità motorie o disturbi neurologici o convulsivi.

Altre condizioni che si verificavano più frequentemente nei soggetti esposti includevano l'infezione dell'orecchio (IRR 6,63, CI 5,73-7,66), l'infezione cronica dell'orecchio (IRR 5,67, CI 4,37-7,37), anafilassi (IRR 8,88, CI 1,24-63,47) e attacchi d'asma o broncospasmo (IRR 6,30, CI 3,85-10,31). L'esposizione al vaccino non è stata associata ad un aumento dell'incidenza di eczema (IRR 1,06, CI 0,91-1,23), eczema cronico (IRR 0,94, CI 0,74-1,20) o allergia alle arachidi (IRR 6,80, CI 0,95-48,69).

Dopo un aggiustamento multivariato, il modello di rischio proporzionale di Cox ha dimostrato che l'esposizione alla vaccinazione era associata in modo indipendente a un aumento del rischio di sviluppare una condizione di salute cronica (HR 2,54, CI 2,16-2,97), vedere la Tabella 3. L'esposizione al vaccino era associata in modo indipendente a un aumento del rischio di asma, eczema, malattie atopiche e autoimmuni e disturbi dello sviluppo neurologico, inclusi ritardo dello sviluppo e disturbi del linguaggio. Altre variabili nel modello associate in modo indipendente a un aumento del rischio di sviluppare un disturbo cronico di salute erano il sesso maschile (HR 1,33, CI 1,26-1,41), la razza afroamericana (HR 1,11, IC 1,04-1,18), basso peso alla nascita (HR 1,20, IC 1,01-1,42), peso molto basso alla nascita (HR 1,48, IC 1,14-1,91) e prematurità (HR 1,24, IC 1,09-1,41). L'esposizione al vaccino non era significativamente associata a un rischio più elevato di cancro, allergie alimentari, autismo, disabilità motorie o disturbi neurologici, convulsioni o disturbi mentali. Non è stato possibile calcolare i rapporti di incidenza e i rapporti di rischio per disfunzioni cerebrali, diabete, ADHD, tic o disabilità comportamentali, di apprendimento, intellettuali o altre disabilità psicologiche, poiché tutti i casi si sono verificati nel gruppo esposto alla vaccinazione e nessun caso si è verificato nel gruppo non esposto.

L'esposizione al vaccino era anche associata in modo indipendente a un aumento del rischio di sviluppare altre condizioni, tra cui otite (HR 7,00, CI 6,05-8,10), otite cronica (HR 7,89, CI 6,08-10,24), anafilassi (HR 5,64, CI 1,11-28,74), attacchi d'asma o broncospasmo (HR 5,82, CI 3,58-9,47) ed

eczema (HR 1,31, CI 1,13-1,52). L'esposizione al vaccino non è stata associata a eczema cronico (HR 1,26, CI 0,98-1,60) o allergia alle arachidi (HR 6,31, CI 0,88-45,37).

L'analisi del tempo trascorso fino al verificarsi dell'evento ha dimostrato che la probabilità complessiva di non soffrire di una patologia cronica a 10 anni di follow-up era del 43% nel gruppo esposto alla vaccinazione e dell'83% nel gruppo non esposto (test log-rank, $p < 0,0001$), vedere la Figura 1.

Durante l'arruolamento si sono verificati sei decessi nella coorte. Dopo una revisione manuale delle cartelle cliniche, compresi i certificati di morte disponibili, la causa del decesso è stata determinata come dovuta a un decorso clinico complicato dalla nascita (2 esposti, 1 non esposto), lesione cerebrale (1 esposto) e causa sconosciuta (2 esposti).

Analisi di sensibilità

Poiché il tempo mediano di arruolamento era più breve nel gruppo non esposto, è stata condotta un'analisi di sensibilità per lo sviluppo di una condizione di salute cronica per i soggetti arruolati nel piano sanitario per almeno 1 anno, 3 anni e 5 anni, che ha dimostrato risultati coerenti. L'esposizione al vaccino è stata associata a una maggiore incidenza di una condizione di salute cronica per i soggetti iscritti da almeno 1 anno (IRR 2,75, CI 2,31-3,28), 3 anni (IRR 3,38, CI 2,67-4,30) e 5 anni (IRR 4,09, CI 2,84-5,90), nonché un rischio più elevato di sviluppare una condizione di salute cronica per i soggetti iscritti da almeno 1 anno (HR 2,84, CI 2,38-3,38), 3 anni (HR 3,48, IC 2,74-4,42) e 5 anni (HR 4,05, IC 2,82-5,83). Per affrontare il potenziale bias di accertamento nei soggetti con livelli inferiori di utilizzo dell'assistenza sanitaria, abbiamo condotto un'analisi di sensibilità ripetendo le analisi di cui sopra utilizzando solo i soggetti con almeno un incontro durante l'iscrizione. L'esposizione al vaccino è stata associata a una maggiore incidenza di una condizione di salute cronica per i soggetti con almeno un incontro sanitario (IRR 1,83, CI 1,56-2,14) e a un rischio più elevato di sviluppare una condizione di salute cronica (HR 1,87, CI 1,60-2,19).

Discussione

Risultati principali

Questo studio è un'analisi completa volta a determinare se l'esposizione alla vaccinazione sia associata allo sviluppo di qualsiasi condizione di salute cronica a lungo termine nei bambini, o se i risultati siano simili o superiori a quelli dei soggetti non esposti. Non abbiamo riscontrato alcuna associazione statistica tra l'esposizione al vaccino e il cancro, le allergie alimentari, l'autismo, i disturbi convulsivi e alcune altre condizioni. Non è stato possibile effettuare confronti statistici per alcune condizioni, come il diabete e l'ADHD, poiché non vi erano casi nel gruppo non esposto. Nonostante ciò e contrariamente alle nostre aspettative, abbiamo riscontrato che l'esposizione alla vaccinazione era associata in modo indipendente a un aumento complessivo di 2,5 volte della probabilità di sviluppare una patologia cronica, rispetto ai bambini non esposti alla vaccinazione. Questa associazione era determinata principalmente dall'aumento del rischio di asma, atopia, eczema, malattie autoimmuni e disturbi dello sviluppo neurologico. Nel complesso, i nostri risultati suggeriscono che in alcuni bambini l'esposizione alla vaccinazione può aumentare la probabilità di sviluppare una condizione di salute cronica, in particolare per uno di questi disturbi.

Interpretazione e confronto con studi precedenti

I vaccini hanno contribuito a ridurre molte infezioni mirate e la morbilità e mortalità ad esse correlate, e sono considerati un importante risultato della sanità pubblica del secolo scorso.¹⁸ Il calendario vaccinale del CDC è passato da cinque vaccini nel 1994 a 15 nel 2020. Nonostante questi progressi, vi è una scarsità di dati che valutino l'impatto della vaccinazione sui risultati di salute a lungo termine, sia benefici che dannosi, in particolare per le condizioni legate al sistema immunitario.

Limitati dalle linee guida etiche, gli studi clinici pre e post-autorizzazione per i vaccini raramente includono un braccio di confronto non esposto alla vaccinazione. Questi studi hanno anche un periodo di revisione della sicurezza generalmente più breve (<30 giorni), il che limita la loro capacità di valutare i risultati a lungo termine. Gli studi osservazionali possono colmare queste lacune nei dati, ma finora hanno prodotto risultati contrastanti. Alcuni studi hanno riscontrato un'associazione tra la vaccinazione e un aumento del rischio di asma, atopia, eczema, malattie autoimmuni e disturbi dello sviluppo neurologico, come rilevato in questo studio.¹³¹⁴¹⁹⁻²⁸ Altri studi non hanno riscontrato alcuna associazione.¹²¹⁵²⁹⁻³⁸ Una limitazione comune e importante in questo corpus di lavori è che quasi tutti gli studi mancano di un gruppo di controllo realmente non esposto, come quello di questo studio, e quindi in genere valutano la somministrazione

(vaccinati) rispetto a quelli che non ricevono un vaccino (non vaccinati) in una coorte che riceve la maggior parte delle altre vaccinazioni (vaccinati).

Ad esempio, uno studio volto a valutare la relazione tra lo stato vaccinale (uno o più vaccini rispetto a nessuno) e gli esiti sanitari a lungo termine nei bambini è stato un sondaggio condotto tra i genitori su base demografica in Germania.³¹ Sebbene limitato dal bias di selezione e dalla memoria dei genitori, non ha riscontrato alcuna associazione statistica tra vaccinazione e atopia, eczema o asma.³¹ Tuttavia, la misura della vaccinazione era limitata a determinati vaccini e il gruppo molto piccolo non esposto potrebbe essere stato esposto ad altre vaccinazioni come varicella, rotavirus, pneumococco, meningococco, influenza e/o altre. Secondo l'IOM (2013), pochi studi hanno valutato il calendario vaccinale, o le sue variazioni, e la sua associazione con gli esiti di salute e nessuno ha confrontato le differenze tra popolazioni completamente non vaccinate e quelle completamente o parzialmente vaccinate. ⁽¹⁰⁾ Il nostro studio, a nostra conoscenza, è il primo a confrontare più esiti clinici nel tempo tra bambini vaccinati (con qualsiasi vaccino) e bambini completamente non esposti in un ambiente di pagatori catturati, basandosi sulle diagnosi e sullo stato vaccinale delle cartelle cliniche.

I meccanismi biologici che spiegano come l'esposizione al vaccino in alcuni individui possa aumentare il rischio per la salute non sono chiari e vanno oltre lo scopo di questo studio, ma probabilmente differiscono a seconda delle condizioni, del vaccino e delle caratteristiche del destinatario. Un tema ricorrente nella letteratura è che la vaccinazione può innescare una suscettibilità genetica e/o immunologica. ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾ I vaccini mirano a stimolare una risposta immunitaria specifica per l'antigene, tuttavia esistono lacune significative nella comprensione dei complessi meccanismi immunologici coinvolti e sono state sollevate preoccupazioni circa potenziali effetti immunologici indesiderati o fuori bersaglio nei soggetti suscettibili.^{41,42} Secondo un rapporto dell'IOM, la ricerca epidemiologica e meccanicistica suggerisce che la maggior parte delle persone che manifestano una risposta avversa a un vaccino hanno una suscettibilità preesistente dovuta a varianti genetiche (nel DNA umano o del microbioma), esposizioni ambientali, comportamenti, malattie intervenute, fase di sviluppo o altro.⁴³ Considerati come esposizione ambientale, oltre agli antigeni, i vaccini contengono anche piccole quantità di conservanti, adiuvanti, additivi e sostanze residue derivanti dal processo di produzione. ⁴⁴ Sebbene questo studio non possa delineare l'impatto dell'epigenetica o di un particolare componente del vaccino, il gruppo non esposto non è stato esposto ai componenti del vaccino, mentre il gruppo esposto è stato esposto a uno o più di essi.

L'epigenetica è un campo di studio emergente che esplora come l'ambiente possa influenzare l'espressione dei geni senza comportare alterazioni nella sequenza genetica del DNA. La ricerca ha dimostrato che l'epigenetica può svolgere un ruolo nella patogenesi di molte malattie, tra cui l'asma, l'atopia, l'eczema, le malattie autoimmuni e i disturbi dello sviluppo neurologico, anche se le eziologie precise variano e rimangono in gran parte sconosciute.⁴⁵⁻⁵⁰ Sono state dimostrate variazioni individuali mediate geneticamente nell'immunogenicità e nella reattività dei vaccini.⁵¹⁵² Il campo dell'adversomica dei vaccini, sebbene ancora agli albori, cerca di introdurre un approccio di medicina di precisione nella pratica vaccinale utilizzando approcci genomici, epigenetici e biostatistici avanzati per identificare meglio gli individui suscettibili a un esito avverso del vaccino al fine di prevenire o ridurre al minimo le conseguenze avverse.⁵²⁵³ Ciò è importante perché, come sottolinea il CDC, i vaccini sono generalmente somministrati a persone sane a scopo preventivo e, dato il loro uso diffuso, qualsiasi problema di sicurezza, anche se raro, può avere un impatto su un gran numero di persone.⁵⁴ I risultati di questo studio, sebbene preliminari, suggeriscono che attualmente sottovalutiamo il gruppo suscettibile a un effetto avverso del vaccino.

Abbiamo riscontrato un rischio sei volte maggiore di malattie autoimmuni nel gruppo esposto al vaccino/ai vaccini. Alcuni vaccini, o adiuvanti, sono stati implicati in condizioni autoimmuni quali porpora trombocitopenica, artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla e sindrome di Guillain-Barré.¹⁰²³²⁴⁵⁵ Lo spettro dell'autoimmunità comprende circa 80 disturbi, la maggior parte dei quali considerati rari, ma che combinati hanno una prevalenza stimata nella popolazione dal 4,5% al 9,4%.⁵⁶⁵⁷ Sebbene i meccanismi patogeni delle malattie autoimmuni non siano ben compresi nel loro complesso, e ancor meno lo siano le sequele autoimmuni successive alla vaccinazione, il pensiero contemporaneo privilegia i fattori ambientali che scatenano l'autoimmunità in individui geneticamente suscettibili, coinvolgendo la regolazione epigenetica.⁴⁵ I meccanismi proposti attraverso i quali i vaccini possono contribuire alle reazioni autoimmuni sono la mimica molecolare (somiglianza strutturale tra un componente del vaccino e l'autoantigene) e l'attivazione dei bystander (gli agenti microbici attivano le cellule immunitarie autoreattive pre-primizzate).⁴⁰

Alcuni studi hanno riscontrato un'associazione tra vaccinazione e disturbi atopici, come asma, eczema e altre allergie, mentre altri non hanno riscontrato alcuna associazione.¹²¹³²⁰²²²⁸ Le infezioni infantili sembrano fornire una protezione significativa dall'atopia ed è stato suggerito che la vaccinazione possa contribuire all'atopia inducendo uno squilibrio tra le due classi di cellule T helper (Th1 e Th2) in individui geneticamente sensibili.⁽⁵⁸⁾

⁵⁹ Abbiamo riscontrato un aumento di oltre 4 volte del rischio di asma e di oltre 6 volte del rischio di attacchi d'asma in coloro che sono stati esposti alla vaccinazione. Questo risultato è in linea con quello di Odent et. al., che ha riscontrato che la somministrazione del vaccino DTP, rispetto alla mancata somministrazione, era associata ad un aumento del rischio di asma (RR=5,43; CI=1,93-15,30).²⁰ In quello studio, oltre la metà del gruppo che non aveva ricevuto il DTP era stato esposto ad altri vaccini e il gruppo con la più bassa prevalenza di asma non era stato esposto ad alcun vaccino (10,7% per il gruppo DTP contro l'1,1% nel gruppo che non aveva ricevuto alcun vaccino), anche se il numero esiguo di quest'ultimo limitava i confronti statistici.

La maggior parte degli studi sulla vaccinazione e sugli esiti dello sviluppo ha valutato l'esposizione al MMR³⁵³⁶ o al thimerosol²⁶³⁷⁶⁰ e l'autismo.⁶¹ Questi studi in genere non hanno trovato alcuna associazione, il che è coerente con i risultati di questo studio, sebbene il numero di casi di autismo in questo studio fosse esiguo. I pochi studi che valutano le potenziali associazioni tra vaccinazione e disturbi dello sviluppo neurologico oltre l'autismo hanno tipicamente utilizzato un piccolo set di dati di valutazioni neuropsichiatriche a 7-10 anni dagli anni '90, in cui tutti i partecipanti hanno ricevuto tutti i vaccini del primo anno.^{(38) (62)} Gli studi che utilizzano questo set di dati hanno prodotto risultati contrastanti.³⁸⁶² Un recente studio pilota che ha utilizzato i dati relativi alle richieste di rimborso ha riscontrato una relazione temporale tra la vaccinazione e l'insorgenza di alcuni disturbi neuropsichiatrici.²⁷

Sebbene i fattori che hanno contribuito all'aumento dei disturbi dello sviluppo nei bambini dal 9,5% nel 2009 al 16,9%⁶³ siano stati ampiamente sottovalutati, l'opinione corrente privilegia una serie di fattori, tra cui il sistema immunitario, essenziale per il normale sviluppo cerebrale e implicato nella patogenesi di diversi disturbi dello sviluppo neurologico.⁶⁴⁻⁶⁶ La ricerca epigenetica sta esplorando la complessa relazione tra l'espressione genetica regolata dallo sviluppo e l'interazione tra fattori di rischio ambientali prenatali e infantili ed esposizioni,⁴⁷ oltre a fattori quali lo status socioeconomico, la nascita prematura e il peso alla nascita.⁶⁷ Uno studio condotto da Iqbal et al. non ha trovato alcuna associazione tra il numero di antigeni vaccinali e gli esiti neuropsicologici.⁶⁸ Tuttavia, uno studio recente ha esaminato la fattibilità di esaminare gli ingredienti non antigenici dei vaccini e ha scoperto che, su 34 ingredienti, solo l'esposizione all'alluminio poteva essere quantificata in modo coerente, ma non ha successivamente valutato l'impatto dell'alluminio su esiti clinicamente significativi.⁶⁹ Abbiamo riscontrato una forte associazione tra l'esposizione al vaccino (rispetto alla non esposizione) e lo sviluppo di un disturbo dello sviluppo neurologico (HR 5,84, CI 3,02-11,27) anche dopo aver controllato il sesso, la razza, il peso alla nascita, la prematurità e altri fattori. Questo aumento del rischio era dovuto principalmente a disturbi del linguaggio

, ritardi dello sviluppo, tic, ADHD e disabilità comportamentali e motorie. L'eziologia di questa associazione non è chiara, ma suggerisce che la vaccinazione possa fungere da influenza ambientale nei bambini sensibili.

Punti di forza di questo studio

I principali punti di forza di questo studio sono che ha valutato una popolazione catturata, ha arruolato una coorte di nascita consecutiva, ha valutato i soggetti solo durante l'arruolamento, si è basato solo sulle cartelle cliniche per determinare le diagnosi, gli incontri e i vaccini somministrati (a differenza dei lavori precedenti che spesso si basavano sui ricordi dei genitori e sui dati dei sondaggi), aveva una coorte completamente non esposta e utilizzava raggruppamenti di condizioni di salute, che possono rivelare relazioni che non sono evidenti quando si valutano disturbi specifici individualmente (in particolare se sono rari).

Sebbene alcuni risultati siano stati inaspettati, altri sono coerenti con le conclusioni di precedenti revisioni sistematiche, tra cui quelle dell'IOM, come la relazione causale accettata tra vaccinazione e anafilassi, che abbiamo osservato, o il rifiuto di una relazione causale tra vaccinazione e cancro o tra vaccino MMR e autismo.⁴³⁷⁰ Ciò contribuisce alla validità interna dei risultati di questo studio.

Questo studio ha anche ridotto al minimo il rischio di classificare erroneamente l'esposizione al vaccino. In primo luogo, gli studi hanno dimostrato una buona concordanza tra le registrazioni elettroniche delle vaccinazioni e delle cartelle cliniche e sia i ricordi dei genitori che la revisione manuale delle cartelle cliniche, in particolare per coloro che non sono stati esposti ai vaccini.⁷¹⁷² In secondo luogo, l'EHR di ciascun soggetto conteneva i dati relativi alla somministrazione dei vaccini provenienti dall'HFHS e dal registro statale delle vaccinazioni, garantendo la completa registrazione delle vaccinazioni. Nel Michigan, tutti gli operatori sanitari sono tenuti a segnalare le vaccinazioni al registro statale entro 72 ore dalla somministrazione. Questo studio, a nostra conoscenza, include la più ampia coorte di bambini completamente non esposti alla vaccinazione con osservazione in alcuni soggetti fino a 18 anni.

Limiti di questo studio

Questo studio presenta alcuni limiti. Trattandosi di uno studio retrospettivo, non possiamo escludere la possibilità di fattori di confondimento non identificati. Tuttavia, questa preoccupazione è mitigata dalla scoperta di associazioni significative tra la vaccinazione e particolari esiti, con alcuni rapporti di rischio compresi tra 2,5 e 6 volte superiori. Non disponevamo di informazioni

sullo stato socioeconomico o su fattori potenzialmente rilevanti dopo la nascita, come la dieta o lo stile di vita, ma abbiamo tenuto conto di diversi importanti fattori di confondimento di base, come il sesso, l'etnia, l'età gestazionale e il peso alla nascita. Per individuare il potenziale di confondimento non controllato, la letteratura suggerisce di valutare disturbi senza alcuna associazione causale prevista con la vaccinazione, un esito di controllo, come lesioni o cancro.¹⁷ A questo proposito è importante sottolineare che non abbiamo riscontrato alcuna associazione tra l'esposizione al vaccino e il cancro. Inoltre, ci siamo basati sui codici di diagnosi presenti nei dati amministrativi, comunemente utilizzati nella ricerca epidemiologica, ma che presentano alcune limitazioni intrinseche.

I bambini non vaccinati utilizzano meno l'assistenza sanitaria in generale.⁷³ Le visite di controllo coincidono con il calendario vaccinale e offrono maggiori opportunità di valutazione e diagnosi a coloro che ricevono i vaccini, rispetto ai bambini non vaccinati, il che potrebbe introdurre un bias di accertamento. In questo studio, i bambini esposti hanno avuto una media di 7 visite annuali, indipendentemente dal fatto che avessero una condizione di salute cronica. I bambini non esposti hanno avuto in media 2 visite annuali, ma una media di quasi 5 visite annuali se diagnosticati con una patologia cronica. Ciò dimostra probabilmente che quando un bambino aveva una patologia, i genitori ricorrevano all'assistenza sanitaria. Infatti, molte delle patologie valutate in questo studio sono gravi e non possono essere trattate autonomamente, come l'asma, il diabete, l'anafilassi o l'attacco d'asma, che richiedono cure mediche urgenti. Abbiamo comunque condotto diverse analisi di sensibilità per esplorare l'influenza dell'utilizzo dell'assistenza sanitaria al fine di migliorare la validità interna di questo studio e ridurre al minimo il potenziale bias di accertamento. Per garantire che la durata più breve del follow-up del gruppo non esposto non influenzasse i risultati, abbiamo ripetuto l'analisi dei rischi proporzionali di Cox per l'esito composito della salute cronica per coloro che erano nel piano da uno, tre e cinque anni e per coloro che avevano avuto almeno un incontro sanitario, che ha dimostrato risultati coerenti con i risultati complessivi. L'associazione tra vaccinazione e sviluppo di una condizione di salute cronica era indipendente da questi fattori. Pertanto, i nostri risultati non sembrano essere dovuti a un uso differenziale delle risorse sanitarie.

Il nostro studio ha valutato esclusivamente se la vaccinazione fosse associata o meno a esiti clinicamente rilevanti, condizioni che attualmente contribuiscono all'aumento del carico di malattie croniche nei bambini. Non abbiamo valutato l'influenza delle relazioni temporali, dei singoli vaccini o del numero di vaccini, il che limita questa indagine ma riduce al minimo anche il potenziale di causalità inversa.

Conclusione

In questo studio, abbiamo scoperto che l'esposizione ai vaccini nei bambini era associata a un aumento del rischio di sviluppare una malattia cronica. Questa associazione era determinata principalmente dall'aumento del rischio di asma, atopia, eczema, malattie autoimmuni e disturbi dello sviluppo neurologico. Ciò suggerisce che in alcuni bambini sensibili, l'esposizione alla vaccinazione può aumentare la probabilità di sviluppare una malattia cronica, in particolare una di queste condizioni. I nostri risultati preliminari non possono dimostrare la causalità e richiedono ulteriori indagini.

FIGURE E TABELLE

Tabella 1. Caratteristiche alla nascita e dati demografici stratificati in base allo stato di esposizione al vaccino

Dati demografici	Popolazione dello studio (n=18.468)	Nessun vaccino (n=1.957)	Qualsiasi vaccino (n=16.511)	Valore P
Maschi	9.395 (51%)	1.077 (55%)	8.318 (50%)	<0,001
Razza				<0,001
Bianchi	6.858 (37%)	900 (46%)	5.958 (36%)	
Afroamericani	6.625 (36%)	453 (23%)	6.172 (37%)	
Asiatici	1.131 (6%)	87 (4%)	1.044 (6%)	
Ispanici	503 (3%)	31 (2%)	472 (3%)	
Altri	3.351 (18%)	486 (25%)	2.865 (17%)	
Peso alla nascita				<0,001
Normale	17.701 (96%)	1.907 (97%)	15.794 (96%)	
Basso	539 (3%)	21 (1%)	518 (3%)	
Molto basso	228 (1%)	29 (2%)	199 (1,2%)	
Prematurità	1.063 (6%)	34 (2%)	1.029 (6%)	<0,001
Disturbi respiratori a Nascita	685 (4%)	26 (1%)	659 (4%)	<0,001
Trauma alla nascita	200 (1%)	4 (0%)	196 (1%)	<0,001
Iniezioni di vaccini				
0	1.958 (10,6%)			
1-10	3.330 (18,0%)			
11-20	7.476 (40,5%)			
21	4.981 (27,0%)			
>30	724 (3,9%)			

Definizioni: Peso alla nascita (normale \geq e 2.500 g; basso peso alla nascita = meno di 2.500 g; peso molto basso alla nascita = meno di 1.500 g)

L'esposizione al vaccino ai fini del confronto delle caratteristiche di base era rappresentata dalla somministrazione di qualsiasi vaccino durante l'iscrizione al piano.

Tabella 2. Incidenza di condizioni di salute croniche stratificate in base allo stato di esposizione al vaccino*

Risultato	Qualsiasi esposizione al vaccino	Nessuna esposizione al vaccino	IRR (95% CI)	P
	N (Incidenza per 1.000.000 pt-anni)	N (Incidenza per 1.000.000 pt-anni)		
Condizione di salute cronica	4.732 (277,3)	160 (111,7)	2,48 (2,12-2,91)	<0,0001
Asma	2.867 (145,6)	52 (35,6)	4,09 (3,11-5,38)	<0,0001
Malattia atopica	946 (41,2)	23 (15,6)	2,64 (1,74-3,99)	<0,0001
Malattia autoimmune	201 (8,4)	2 (1,4)	6,16 (1,53-24,79)	0,01
Disfunzione cerebrale	8 (0,3)	0 (0,0)	∞	
Cancro	169 (7,0)	13 (8,8)	0,79 (0,45-1,39)	0
Diabete	42 (1,7)	0 (0,0)	∞	
Allergia alimentare	577 (24,3)	30 (20,5)	1,19 (0,82-1,71)	0,36
Disturbi mentali	341 (15,9)	5 (4,5)	3,50 (1,45-8,46)	<0,01
Disturbo dello sviluppo neurologico	1.029 (50,2)	9 (8,2)	6,15 (3,19-11,86)	<0,0001
ADHD	262 (12,1)	0 (0,0)	∞	
Autismo	23 (1,1)	1 (0,9)	1,16 (0,16-8,62)	0,88
Disabilità comportamentale	165 (7,6)	0 (0,0)	∞	
Ritardo dello sviluppo	219 (10,1)	3 (2,7)	3,74 (1,20-11,68)	0,02
Disturbi dell'apprendimento	65 (3,0)	0 (0,0)	∞	
Disabilità intellettiva	5 (0,2)	0 (0,0)	∞	
Disturbo del linguaggio	463 (21,8)	6 (5,4)	4,02 (1,80-9,00)	<0,001
Disabilità motoria	150 (6,9)	2 (1,8)	3,83 (0,95-15,47)	0,06
Tic	46 (2,1)	0 (0,0)	∞	
Altre disabilità psicologiche	9 (0,4)	0 (0,0)	∞	
Disturbo neurologico	127 (5,2)	12 (8,1)	0,64 (0,35-1,16)	0,14
Disturbo convulsivo	319 (13,3)	12 (8,2)	1,63 (0,92-2,91)	0,09

* Non è stato possibile calcolare i rapporti di incidenza per disfunzioni cerebrali, diabete, ADHD, tic o disabilità comportamentali, di apprendimento, intellettuali o altre disabilità psicologiche, poiché tutti i casi si sono verificati nel gruppo esposto alla vaccinazione e nessun caso si è verificato nel gruppo non esposto.

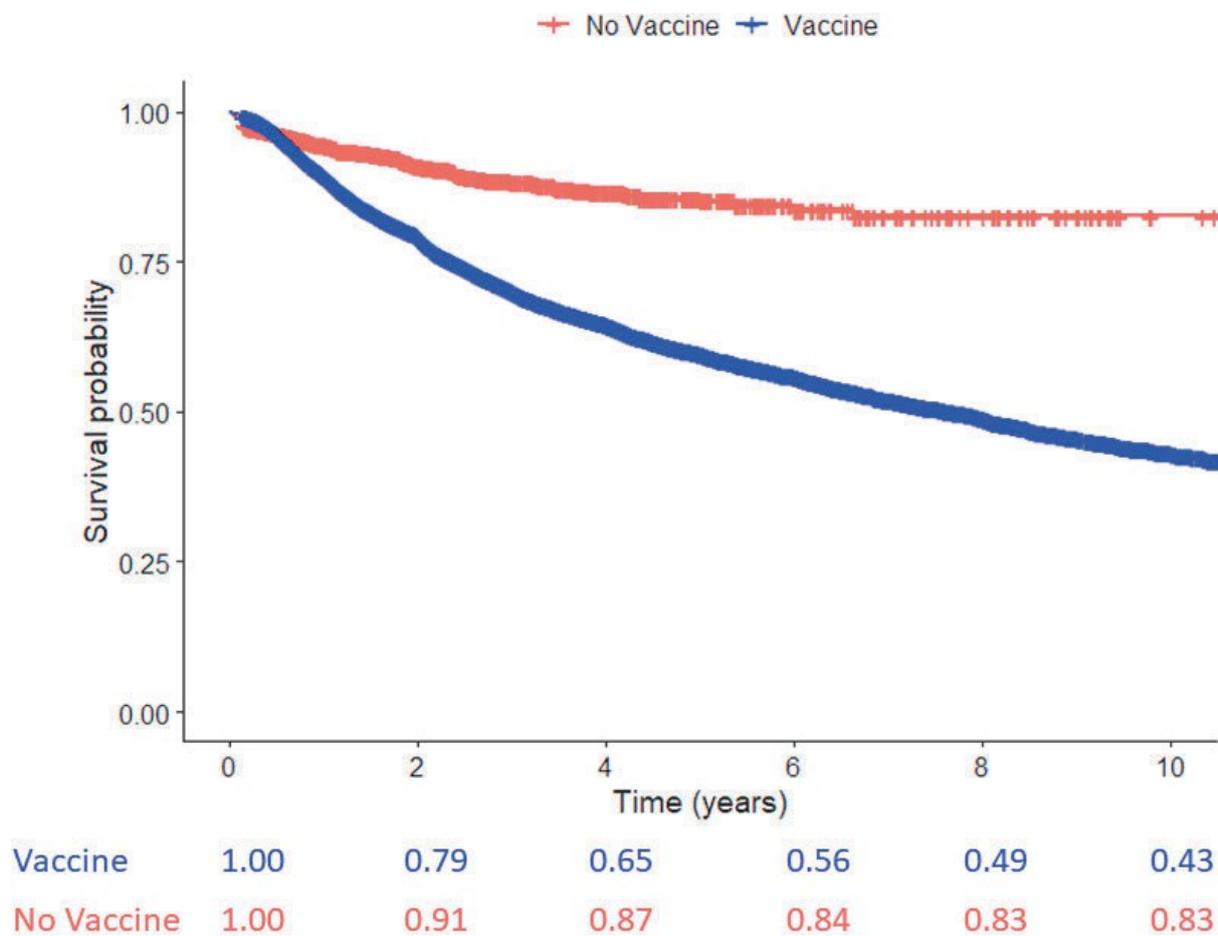
Tabella 3. Analisi di regressione dei rischi proporzionali di Cox per l'esposizione al vaccino e lo sviluppo di una condizione di salute cronica*

Risultato	HR non aggiustato (95% CI)	P	HR corretto (95% CI)	P
Condizione di salute cronica	2,59 (2,21-3,03)	<0,0001	2,54 (2,16-2,97)	<0,0001
Asma	4,50 (3,42-5,93)	<0,0001	4,29 (3,26-5,65)	<0,0001
Malattia atopica	3,11 (2,06-4,71)	<0,0001	3,03 (2,01-4,57)	<0,0001
Malattia autoimmune	6,12 (1,52-24,67)	0,01	5,96 (1,48-24,11)	0,02
Disfunzione cerebrale	∞		∞	
Cancro	0,86 (0,49-1,52)	0,61	0,90 (0,51-1,59)	0,72
Diabete	∞		∞	
Allergia alimentare	1,38 (0,96-2,00)	0,08	1,40 (0,97-2,02)	0,07
Disturbi mentali	1,69 (0,70-4,09)	0,25	1,63 (0,69-3,82)	0,26
Disturbo dello sviluppo neurologico	5,61 (2,91-10,82)	<0,0001	5,53 (2,91-10,51)	<0,0001
ADHD	∞		∞	
Autismo	1,01 (0,13-7,55)	0,99	0,62 (0,10-3,69)	0,60
Disabilità comportamentale	∞		∞	
Ritardo dello sviluppo	3,87 (1,24-12,10)	0,02	3,28 (1,13-9,55)	0,03
Disabilità intellettiva	∞		∞	
Disturbi dell'apprendimento	∞		∞	
Disabilità motoria	3,33 (0,82-13,48)	0,09	2,92 (0,82-10,40)	0,10
Disturbi del linguaggio	4,84 (2,16-10,84)	0,0001	4,47 (2,05-9,74)	<0,001
Tic	∞		∞	
Altre disabilità psicologiche	∞		∞	
Disturbi neurologici	0,75 (0,41-1,36)	0,34	0,83 (0,46-1,51)	0,55
Disturbo convulsivo	2,01 (1,13-3,59)	0,02	1,66 (0,94-2,94)	0,08

HR corretto per sesso, razza, peso alla nascita, distress respiratorio alla nascita, trauma alla nascita e prematurità.

* Non è stato possibile calcolare i rapporti di rischio per disfunzioni cerebrali, diabete, ADHD, tic o disabilità comportamentali, di apprendimento, intellettuali o altre disabilità psicologiche, poiché tutti i casi si sono verificati nel gruppo esposto alla vaccinazione e nessun caso si è verificato nel gruppo non esposto.

Figura 1. Curva di Kaplan Meier: sopravvivenza libera da malattie croniche a 10 anni in base all'esposizione al vaccino



RIFERIMENTI

1. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dinamiche dell'obesità e delle condizioni di salute croniche tra i bambini e i giovani. *JAMA* 2010;303(7):623-30. doi: 10.1001/jama.2010.104 [pubblicato online per la prima volta: 18/02/2010]
2. Bethell CD, Kogan MD, Strickland BB, et al. Profilo nazionale e statale dei principali problemi di salute e della qualità dell'assistenza sanitaria per i bambini statunitensi: principali disparità assicurative e variazioni tra gli stati. *Acad Pediatr* 2011;11(3 Suppl):S22-33. doi: 10.1016/j.acap.2010.08.011 [pubblicato online per la prima volta: 21/05/2011]
3. Hinman AR, Orenstein WA, Schuchat A, et al. Malattie prevenibili con vaccini, immunizzazioni e MMWR - 1961-2011. *MMWR Suppl* 2011;60(4):49-57. [pubblicato online per la prima volta: 07/10/2011]
4. Schuster M, Eskola J, Duclos P, et al. Revisione della riluttanza nei confronti dei vaccini: motivazioni, mandato e metodi. *Vaccine* 2015;33(34):4157-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.035 [pubblicato online per la prima volta: 22/04/2015]
5. Hill HA, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. Copertura vaccinale tra i bambini di età compresa tra 19 e 35 mesi - Stati Uniti, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(40):1123-28. doi: 10.15585/mmwr.mm6740a4 [pubblicato online per la prima volta: 12/10/2018]
6. Chen RT, DeStefano F, Pless R, et al. Sfide e controversie nella sicurezza delle vaccinazioni. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(1):21-39, viii. [pubblicato online per la prima volta: 17/04/2001]
7. Saada A, Lieu TA, Morain SR, et al. Scelte e motivazioni dei genitori per programmi di vaccinazione alternativi: uno studio qualitativo. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54(3):236-43. doi: 10.1177/0009922814548838 [pubblicato online per la prima volta: 10/09/2014]
8. Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Atteggiamenti, preoccupazioni e fonti di informazione sui vaccini riportati dai genitori di bambini piccoli: risultati del sondaggio HealthStyles del 2009. *Pediatrics* 2011;127 Suppl 1:S92-9. doi: 10.1542/peds.2010-1722N [pubblicato online per la prima volta: 20/04/2011]
9. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. I genitori comprendono le vaccinazioni? Un sondaggio telefonico nazionale. *Pediatrics* 2000;106(5):1097-102. doi: 10.1542/peds.106.5.1097 [pubblicato online per la prima volta: 04/11/2000]
10. . Il calendario delle vaccinazioni infantili e la sicurezza: preoccupazioni delle parti interessate, prove scientifiche e studi futuri. Washington (DC) 2013.
11. Chen R. Sicurezza dei vaccini. Filadelfia: WB Saunders 1999:1144-1163.
12. DeStefano F, Gu D, Kramarz P, et al. Vaccinazioni infantili e rischio di asma. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):498-504. doi: 10.1097/00006454-200206000-00004 [pubblicato online per la prima volta: 17/08/2002]
13. McDonald KL, Huq SI, Lix LM, et al. Il ritardo nella vaccinazione contro difterite, pertosse e tetano è associato a un ridotto rischio di asma infantile. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):626-31. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.034 [pubblicato online per la prima volta: 22/01/2008]
14. Hurwitz EL, Morgenstern H. Effetti della vaccinazione contro difterite-tetano-pertosse o tetano sulle allergie e sui sintomi respiratori correlati alle allergie tra i bambini e gli adolescenti negli Stati Uniti. *J Manipulative Physiol Ther* 2000;23(2):81-90. [pubblicato online per la prima volta: 14/03/2000]
15. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. Uno studio randomizzato controllato sull'effetto dei vaccini contro la pertosse sulle malattie atopiche. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(8):734-8. doi: 10.1001/archpedi.152.8.734 [pubblicato online per la prima volta: 13/08/1998]
16. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. L'aumento dell'esposizione alle proteine e ai polisaccaridi stimolanti gli anticorpi nei vaccini non è associato al rischio di autismo. *J Pediatr* 2013;163(2):561-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.001 [pubblicato online per la prima volta: 03/04/2013]
17. Glanz JM, Newcomer SR, Jackson ML, et al. Libro bianco sullo studio della sicurezza del calendario vaccinale infantile nel Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2016;34 Suppl 1:A1-A29. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.082 [pubblicato online per la prima volta: 03/02/2016]
18. Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. Dieci grandi risultati nel campo della salute pubblica - Stati Uniti, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(12):241-3. [pubblicato online per la prima volta: 29/04/1999]
19. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, et al. La vaccinazione infantile è un fattore di rischio per l'asma o le allergie infantili? *Epidemiology* 1997;8(6):678-80. doi: 10.1097/00001648-199710000-00011 [pubblicato online per la prima volta: 05/11/1997]

20. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Vaccinazione contro la pertosse e asma: esiste un legame? *JAMA* 1994;272(8):592-3. [pubblicato online per la prima volta: 24/08/1994]
21. Kiraly N, Koplin JJ, Crawford NW, et al. Tempistica delle vaccinazioni infantili di routine e rischio di allergie alimentari ed eczema all'età di un anno. *Allergy* 2016;71(4):541-9. doi: 10.1111/all.12830 [pubblicato online per la prima volta: 29/12/2015]
22. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Vaccinazione e malattie allergiche: uno studio di coorte alla nascita. *Am J Public Health* 2004;94(6):985-9. doi: 10.2105/ajph.94.6.985 [pubblicato online per la prima volta: 14/07/2004]
23. Chen RT, Pless R, Destefano F. Epidemiologia delle reazioni autoimmuni indotte dalla vaccinazione. *J Autoimmun* 2001;16(3):309-18. doi: 10.1006/jaut.2000.0491 [pubblicato online per la prima volta: 04/05/2001]
24. Karussis D, Petrou P. Lo spettro delle sindromi demielinizzanti infiammatorie del SNC post-vaccinazione. *Autoimmun Rev* 2014;13(3):215-24. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.003 [pubblicato online per la prima volta: 12/02/2014]
25. Miller E, Waight P, Farrington CP, et al. Porpora trombocitopenica idiopatica e vaccino MMR. *Arch Dis Child* 2001;84(3):227-9. doi: 10.1136/adc.84.3.227 [pubblicato online per la prima volta: 24/02/2001]
26. Gallagher CM, Goodman MS. Vaccinazione contro l'epatite B dei neonati maschi e diagnosi di autismo, NHIS 1997-2002. *J Toxicol Environ Health A* 2010;73(24):1665-77. doi: 10.1080/15287394.2010.519317 [pubblicato online per la prima volta: 09/11/2010]
27. Leslie DL, Kobre RA, Richmand BJ, et al. Associazione temporale di alcuni disturbi neuropsichiatrici a seguito della vaccinazione di bambini e adolescenti: uno studio pilota caso-controllo. *Front Psychiatry* 2017;8:3. doi: 10.3389/fpsy.2017.00003 [pubblicato online per la prima volta: 06/02/2017]
28. Alm JS, Swartz J, Lilja G, et al. Atopia nei bambini di famiglie con uno stile di vita antroposofico. *Lancet* 1999;353(9163):1485-8. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09344-1 [pubblicato online per la prima volta: 08/05/1999]
29. Mohrenschlager M, Haberl VM, Kramer U, et al. Vaccinazione precoce con BCG e pertosse e malattie atopiche nei bambini in età prescolare dai 5 ai 7 anni di Augusta, Germania: risultati dello studio MIRIAM. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(1):5-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00485.x [pubblicato online per la prima volta: 14/02/2007]
30. Matheson MC, Haydn Walters E, Burgess JA, et al. Immunizzazione infantile e malattie atopiche nella mezza età: uno studio prospettico di coorte. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(2 Pt 1):301-6. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00950.x [pubblicato online per la prima volta: 17/12/2009]
31. Schmitz R, Poethko-Muller C, Reiter S, et al. Stato vaccinale e salute nei bambini e negli adolescenti: risultati dell'indagine tedesca sulla salute dei bambini e degli adolescenti (KiGGS). *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(7):99-104. doi: 10.3238/arztebl.2011.0099 [pubblicato online per la prima volta: 18/03/2011]
32. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, et al. Il rischio di lupus eritematoso sistemico associato ai vaccini: uno studio internazionale caso-controllo. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(6):1559-67. doi: 10.1002/art.38429 [pubblicato online per la prima volta: 05/03/2014]
33. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Vaccinazioni infantili, tempistica delle vaccinazioni e rischio di diabete mellito di tipo 1. *Pediatrics* 2001;108(6):E112. doi: 10.1542/peds.108.6.e112 [pubblicato online per la prima volta: 04/12/2001]
34. Baxter R, Bakshi N, Fireman B, et al. Assenza di associazione tra la sindrome di Guillain-Barre e le vaccinazioni. *Clin Infect Dis* 2013;57(2):197-204. doi: 10.1093/cid/cit222 [pubblicato online per la prima volta: 13/04/2013]
35. Jain A, Marshall J, Buikema A, et al. Insorgenza dell'autismo in base allo stato vaccinale MMR tra i bambini statunitensi con fratelli maggiori affetti o non affetti da autismo. *JAMA* 2015;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077 [pubblicato online per la prima volta: 22/04/2015]
36. DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, et al. Età alla prima vaccinazione contro morbillo, parotite e rosolia nei bambini con autismo e nei soggetti di controllo abbinati per età scolastica: uno studio basato sulla popolazione nell'area metropolitana di Atlanta. *Pediatrics* 2004;113(2):259-66. doi: 10.1542/peds.113.2.259 [pubblicato online per la prima volta: 03/02/2004]
37. Price CS, Thompson WW, Goodson B, et al. Esposizione prenatale e infantile al thimerosal contenuto nei vaccini e nelle immunoglobuline e rischio di autismo. *Pediatrics* 2010;126(4):656-64. doi: 10.1542/peds.2010-0309 [pubblicato online per la prima volta: 15/09/2010]

38. Barile JP, Kuperminc GP, Weintraub ES, et al. Esposizione al thimerosal nella prima infanzia ed esiti neuropsicologici 7-10 anni dopo. *J Pediatr Psychol* 2012;37(1):106-18. doi: 10.1093/jpepsy/jsr048 [pubblicato online per la prima volta: 26/07/2011]
39. Sibilia J, Maillfert JF. Vaccinazione e artrite reumatoide. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):575-6. doi: 10.1136/ard.61.7.575 [pubblicato online per la prima volta: 25/06/2002]
40. Vadala M, Poddighe D, Laurino C, et al. Vaccinazione e malattie autoimmuni: è possibile prevenire gli effetti negativi sulla salute? *EPMA J* 2017;8(3):295-311. doi: 10.1007/s13167-017-0101-y [pubblicato online per la prima volta: 13/10/2017]
41. Pulendran B, Ahmed R. Meccanismi immunologici della vaccinazione. *Nat Immunol* 2011;12(6):509-17. [pubblicato online per la prima volta: 09/07/2011]
42. Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F, et al. Effetti immunologici non specifici di alcune vaccinazioni infantili di routine: revisione sistematica. *BMJ* 2016;355:i5225. doi: 10.1136/bmj.i5225 [pubblicato online per la prima volta: 16/10/2016]
43. . In: Stratton K, Ford A, Rusch E, et al., eds. Effetti avversi dei vaccini: prove e causalità. Washington (DC)2011.
44. Offit PA, Jew RK. Rispondere alle preoccupazioni dei genitori: i vaccini contengono conservanti, adiuvanti, additivi o residui nocivi? *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1394-7. doi: 10.1542/peds.112.6.1394 [pubblicato online per la prima volta: 05/12/2003]
45. Costenbader KH, Gay S, Alarcon-Riquelme ME, et al. Geni, regolazione epigenetica e fattori ambientali: quale è il più rilevante nello sviluppo delle malattie autoimmuni? *Autoimmun Rev* 2012;11(8):604-9. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.022 [pubblicato online per la prima volta: 02/11/2011]
46. Gomez JL. Epigenetica nell'asma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(12):56. doi: 10.1007/s11882-019-0886-y [pubblicato online per la prima volta: 30/11/2019]
47. Millan MJ. Un quadro epigenetico per i disturbi dello sviluppo neurologico: dalla patogenesi alla potenziale terapia. *Neuropharmacology* 2013;68:2-82. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.015 [pubblicato online per la prima volta: 19/12/2012]
48. Bollati V, Baccarelli A. Epigenetica ambientale. *Heredity (Edinb)* 2010;105(1):105-12. doi: 10.1038/hdy.2010.2 [pubblicato online per la prima volta: 25/02/2010]
49. Kuriakose JS, Miller RL. Epigenetica ambientale e malattie allergiche: recenti progressi. *Clin Exp Allergy* 2010;40(11):1602-10. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03599.x [pubblicato online per la prima volta: 20/08/2010]
50. Mervis JS, McGee JS. Metilazione del DNA e malattie infiammatorie della pelle. *Arch Dermatol Res* 2019 doi: 10.1007/s00403-019-02005-9 [pubblicato online per la prima volta: 07/11/2019]
51. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Immunogenetica dei vaccini: dal letto del paziente al banco di laboratorio alla popolazione. *Vaccine* 2008;26(49):6183-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.057 [pubblicato online per la prima volta: 05/07/2008]
52. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Adversomics: il campo emergente dell'immunogenetica degli eventi avversi dei vaccini. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):431-2. doi: 10.1097/INF.0b013e3181a6a511 [pubblicato online per la prima volta: 28/04/2009]
53. Whitaker JA, Ovsyannikova IG, Poland GA. Adversomics: un nuovo paradigma per la sicurezza e la progettazione dei vaccini. *Expert Rev Vaccines* 2015;14(7):935-47. doi: 10.1586/14760584.2015.1038249 [pubblicato online per la prima volta: 06/05/2015]
54. Centri per il controllo delle malattie. Epidemiologia e prevenzione delle malattie prevenibili con vaccino [Disponibile all'indirizzo: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html> consultato il 25/10/2019 2019.
55. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccinazione e autoimmunità - "vaccinosi": un legame pericoloso? *J Autoimmun* 2000;14(1):1-10. doi: 10.1006/jaut.1999.0346 [pubblicato online per la prima volta: 29/01/2000]
56. Hayter SM, Cook MC. Valutazione aggiornata della prevalenza, dello spettro e della definizione dei casi di malattie autoimmuni. *Autoimmun Rev* 2012;11(10):754-65. doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.001 [pubblicato online per la prima volta: 06/03/2012]
57. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recenti approfondimenti sull'epidemiologia delle malattie autoimmuni: stime di prevalenza migliorate e comprensione del raggruppamento delle malattie. *J Autoimmun* 2009;33(3-4):197-207. doi: 10.1016/j.jaut.2009.09.008 [pubblicato online per la prima volta: 13/10/2009]

58. von Hertzen LC, Haahtela T. Il rischio di asma e atopia potrebbe essere ridotto da un vaccino che induce una forte risposta dei linfociti T helper di tipo 1? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22(2):139-42. doi: 10.1165/ajrcmb.22.2.3753 [pubblicato online per la prima volta: 05/02/2000]
59. Strachan DP. Raffreddore da fieno, igiene e dimensioni del nucleo familiare. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259 [pubblicato online per la prima volta: 18/11/1989]
60. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. Sicurezza dei vaccini contenenti thimerosal: uno studio in due fasi sui database computerizzati delle organizzazioni sanitarie. *Pediatrics* 2003;112(5):1039-48. [pubblicato online per la prima volta: 05/11/2003]
61. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. I vaccini non sono associati all'autismo: una meta-analisi basata su prove scientifiche di studi caso-controllo e di coorte. *Vaccine* 2014;32(29):3623-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.085 [pubblicato online per la prima volta: 13/05/2014]
62. Smith MJ, Woods CR. La somministrazione puntuale dei vaccini nel primo anno di vita non influisce negativamente sui risultati neuropsicologici. *Pediatrics* 2010;125(6):1134-41. doi: 10.1542/peds.2009-2489 [pubblicato online per la prima volta: 26/05/2010]
63. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, et al. Prevalenza e tendenze delle disabilità dello sviluppo tra i bambini negli Stati Uniti: 2009-2017. *Pediatrics* 2019 doi: 10.1542/peds.2019-0811 [pubblicato online per la prima volta: 29/09/2019]
64. Verlaet AA, Noriega DB, Hermans N, et al. Nutrizione, meccanismi immunologici e immunomodulazione alimentare nell'ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23(7):519-29. doi: 10.1007/s00787-014-0522-2 [pubblicato online per la prima volta: 05/02/2014]
65. Martino D, Zis P, Buttiglione M. Il ruolo dei meccanismi immunitari nella sindrome di Tourette. *Brain Res* 2015;1617:126-43. doi: 10.1016/j.brainres.2014.04.027 [pubblicato online per la prima volta: 23/05/2014]
66. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Attivazione immunitaria materna e sviluppo cerebrale anomalo nei disturbi del SNC. *Nat Rev Neurol* 2014;10(11):643-60. doi: 10.1038/nrneurol.2014.187 [pubblicato online per la prima volta: 15/10/2014]
67. Stati Uniti. Agenzia per la protezione dell'ambiente. I bambini americani e l'ambiente. Terza edizione. ed. Washington, D.C.: Agenzia per la protezione dell'ambiente degli Stati Uniti 2013.
68. Iqbal S, Barile JP, Thompson WW, et al. Numero di antigeni nei vaccini per la prima infanzia ed esiti neuropsicologici all'età di 7-10 anni. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(12):1263-70. doi: 10.1002/pds.3482 [pubblicato online per la prima volta: 13/07/2013]
69. Glanz JM, Newcomer SR, Daley MF, et al. Esposizione cumulativa ed episodica all'alluminio contenuto nei vaccini in una coorte di bambini piccoli basata sulla popolazione. *Vaccine* 2015;33(48):6736-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.076 [pubblicato online per la prima volta: 01/11/2015]
70. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Sicurezza dei vaccini utilizzati per l'immunizzazione di routine dei bambini statunitensi: una revisione sistematica. *Pediatrics* 2014;134(2):325-37. doi: 10.1542/peds.2014-1079 [pubblicato online per la prima volta: 03/08/2014]
71. Mullooly J, Drew L, DeStefano F, et al. Qualità dei database HMO sulle vaccinazioni utilizzati per monitorare la sicurezza dei vaccini pediatrici. Vaccine Safety DataLink Team. *Am J Epidemiol* 1999;149(2):186-94. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009785 [pubblicato online per la prima volta: 28/01/1999]
72. Daley MF, Shoup JA, Newcomer SR, et al. Valutazione dei potenziali fattori di confondimento e dei bias di classificazione errata nello studio della sicurezza del calendario vaccinale infantile. *Acad Pediatr* 2018;18(7):754-62. doi: 10.1016/j.acap.2018.03.007 [pubblicato online per la prima volta: 01/04/2018]
73. Wei F, Mullooly JP, Goodman M, et al. Identificazione e caratteristiche dei soggetti che rifiutano i vaccini. *BMC Pediatr* 2009;9:18. doi: 10.1186/1471-2431-9-18 [pubblicato online per la prima volta: 06/03/2009]