

# L'esposizione a più antigeni vaccinali non aumenta il rischio di infezioni: rassicurazione da uno studio caso-controllo americano

Glanz JM, Newcomer SR, Daley MF, et al.

Association Between Estimated Cumulative Vaccine Antigen Exposure Through the First 23 Months of Life and Non-Vaccine-Targeted Infections From 24 Through 47 Months of Age

JAMA. 2018;319(9):906-913

*Le sedute vaccinali nella prima infanzia prevedono la somministrazione di cumulativa di più antigeni. Questo studio retrospettivo caso-controllo verifica la sicurezza di questa pratica vaccinale rispetto alla suscettibilità alle infezioni non prevenibili dai vaccini somministrati. I risultati di questo studio USA su bambini di 0-2 anni, indicano che i vaccini multipli sono sicuri nei confronti del sistema immunitario dei bambini, confermando l'esito di altre ricerche sull'argomento. La lettura critica segnala la rilevanza del tema e il possibile rischio di un bias nella raccolta delle informazioni.*

## Exposure to multiple vaccine antigens does not increase the risk of infections: reassurance from an American case-control study

*In early childhood vaccination sessions involve the administration of cumulative multiple antigens. This retrospective case-control study verifies the safety of this vaccine practice compared to the susceptibility to infections not preventable by vaccinations. The results of this US study on 0-2 year old children indicate that multiple vaccines are safe against the immune system of children, confirming other researches on the subject. Critical reading shows the relevance of the issue and the possible risk of a bias in the collection of information.*

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Studio caso-controllo (**Glossario**) atto a verificare se l'esposizione cumulativa a più antigeni vaccinali nei primi 23 mesi di vita aumenta le infezioni non prevenibili con vaccinazione nel periodo fra i 24 e i 47 mesi di età.

### Popolazione

944 bambini (193 casi, 751 controlli), età media 32.5 mesi, nati dal 2003 al 2013 e seguiti in modo continuativo dalla 6<sup>o</sup> settimana al compimento dei 2 anni, appartenenti alla coorte del progetto Vaccine Safety Datalink a cui partecipano 6 organizzazioni sanitarie degli Stati Uniti (nord California, sud California, Washington, Colorado, Oregon e Wisconsin). I casi di infezioni non prevenibili da vaccino sono stati selezionati random dalle cartelle cliniche da sperimentatori che dovevano confermare la presenza di infezione, che fosse accidentale e che non fosse prevenibile

da vaccino. I controlli eleggibili sono stati selezionati random e non dovevano avere infezioni prevenibili da vaccino, né accessi per infezioni non prevenibili da vaccino prima della data indice. Venivano esclusi i bambini che non avevano fatto almeno 2 bilanci di salute prima del loro 1° compleanno o se avevano ricevuto vaccini non raccomandati dall'Advisory Committee on Immunization Practices.

### Esposizione

Vaccinazioni con antigeni vaccinali multipli ricevuti dalla nascita fino ai 23 mesi. Sia nei casi che nei controlli l'esposizione agli antigeni vaccinali viene stimata con analisi immunogenica delle proteine nei bambini da 24 a 47 mesi.

### Outcome/Esiti

Infezioni non prevenibili da vaccini, quali infezioni gastrointestinali e delle alte e basse vie respiratorie ed altri tipi di infezioni batteriche o virali registrate dai 24 ai 47 mesi di età.

### Tempo

Bambini nati dal 1° gennaio 2003 al 31 settembre 2013 e seguiti fino al 31 dicembre 2015.

## Risultati principali

Nei primi 23 mesi la media stimata di esposizione ad antigeni vaccinali cumulativi è stata di 240.6 (48.3) nei casi e 242.9 (51.1) nei controlli: la differenza fra i 2 gruppi è -2.3 (IC 95% -10.1, 5.4; p=0.55). Tra i bambini con o senza un'infezione non prevenibile da vaccino di età dai 24 ai 47 mesi la comparazione dell'odds ratio (**OR - Glossario**) per l'esposizione stimata ad antigeni cumulativi non era significativa (OR 0.94; IC 95% 0.84, 1.07). Sono stati analizzati bambini con un'esposizione ad antigeni cumulativi massima (da 199 a 399 antigeni) assieme a bambini con un'esposizione minima (da 0 a 198). Comparando questi 2 gruppi l'OR per rischio di infezione non prevenibile con vaccino era 1.13 (IC 95% 0.65, 1.97).

## Conclusioni

Non c'è significativa differenza nell'esposizione stimata ad antigeni vaccinali cumulativi nei primi 23 mesi di età in bambini di

età compresa fra 24 e 47 mesi presentatisi a visite al pronto soccorso o come pazienti ricoverati per malattie infettive non prevenibili da vaccino comparati con bambini senza questi accessi.

### Altri studi sull'argomento

Uno studio danese di coorte usa i dati del registro nazionale sui nati dal 1990 al 2001 (805.206 bambini) con l'obiettivo di valutare la relazione tra la somministrazione di vaccini e l'ospedalizzazione per infezioni da germi non contrastati dalle vaccinazioni stesse [1]. I risultati (RR 1.05, IC 95% 1.01, 1.08) non supportano l'ipotesi di un incremento di rischio di infezioni a causa di vaccini multipli o aggregati. Uno studio americano ha dimostrato bassi rischi di ospedalizzazione per infezioni non targeted dai 16 ai 24 mesi in bambini sottoposti a vaccini vivi comparati con quelli inattivati [2]. Uno studio inglese di popolazione che valuta un periodo di 10 anni, conferma che il vaccino MMR non aumenta il rischio di infezioni batteriche o virali invasive nei 90 giorni che seguono la vaccinazione [3]. Dal report del 2010 del programma di sorveglianza olandese degli effetti avversi da vaccinazione attivo dal 1994, si ricava che infezioni severe non hanno correlazione con le vaccinazioni ricevute [4]. Uno studio di coorte danese (bambini nati 1997-2006 seguiti dagli 11 ai 24 mesi) verifica l'effetto protettivo della vaccinazione MMR nei paesi ad alto reddito nei confronti dell'ospedalizzazione per malattie infettive, vista la riduzione di mortalità per malattie infettive diverse dal morbillo nei soggetti vaccinati per MMR nei paesi con basso livello economico [5]. Tale studio evidenzia un più basso tasso di ospedalizzazione per qualsiasi infezione in bambini sottoposti a vaccino MMR rispetto a quelli che recentemente hanno ricevuto il vaccino inattivato DTaP-IPV-Hib. Gli autori concludono però che tale risultato richiede una conferma. Un altro studio di coorte danese invece indica un aumento delle infezioni respiratorie rilevate negli accessi ospedalieri se la vaccinazione MMR è associata alla vaccinazione DTaP-IPV-Hib entro i due anni di età [6]. Una revisione narrativa descrive le resistenze dei genitori a vaccinare nel dubbio di un indebolimento dell'apparato immunitario del bambino; quindi analizza i benefici e la riduzione degli effetti collaterali delle vaccinazioni multiple sul sistema immunitario rispetto ai vaccini singoli [7].

### Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio aggiunge informazioni sulla sicurezza dei vaccini multipli nei confronti del sistema immunitario dei bambini.

### Commento

#### Validità interna

**Disegno dello studio:** lo studio è soggetto a bias in quanto è possibile che parte dei bambini che non risultavano vaccinati presso la loro organizzazione sanitaria avessero preso dosi vaccinali altrove. Altro aspetto confondente è che gran parte dei casi sono stati identificati in precedenza quando erano raccomandati pochi vaccini.

**Esiti:** l'esito considerato è rilevante.

**Conflitto di interesse:** cinque autori hanno ricevuto finanziamenti dal CDC di Atlanta, un autore ha ricevuto finanziamenti dalla società farmaceutica Merk.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** è sovrapponibile a quella afferente nell'ambulatorio del pediatra di libera scelta e può essere di aiuto per rispondere ad alcune obiezioni dei genitori sul carico antigenico vaccinale.

**Tipo di intervento:** rilevante.

1. Hviid A, Wohlfart J, Stellfeld M et al. Childhood vaccination and non-targeted infectious disease hospitalization. *JAMA*.2005;294(6):699-705
2. Bardenheier BH, McNeil MM, Wodi AP et al. Risk of nontargeted infectious disease hospitalizations among US children following inactivated and live vaccines. 2005-2014. *Clin Infect Dis*. 2017;65(5):729-737
3. Stowe J, Andrews N, Taylor B et al. No evidence of an increase of bacterial and viral infections following measles, mumps and rubella vaccine. *Vaccine*. 2009;27(9):1422-5
4. Vermeer-de Bondt PE, Moorer-Lanser N, Phaff TA, et al. Adverse events in the Netherlands vaccination programme: reports in 2010 and review 1994-2010. National Institute for Public Health and the Environment, Netherland
5. Sørup S, Benn CS, Poulsen A, et al. Live vaccine against measles, mumps, and rubella and the risk of hospital admissions for nontargeted infections. *Jama*. 2014;311(8):826-35
6. Sørup S, Benn CS, Poulsen A et al. Simultaneous vaccination with MMR and DTaP-IPV-Hib and rate of hospital admissions with any infections: A nationwide register based cohort study. *Vaccine*. 2016;34(50):6172-6180
7. Nicoli F, Appay V. Immunological considerations regarding parental concerns on pediatric immunizations. *Vaccine*. 2017;35(23):3012-3019

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Verona:

Chiara Bertoldi, Paolo Brutti, Federica Carraro, Claudio Chiamenti, Paolo Fortunati, Donatella Merlin, Franco Raimo, Mara Tommasi, Silvia Zanini.

## Glossario

**Studio caso – controllo:** tipo di disegno in cui si reclutano pazienti (casi) per valutare l'associazione tra la loro malattia ed esposizioni precedenti (es.: fattori di rischio, fattori protettivi, procedure terapeutiche, diagnostiche assistenziali ecc). La frequenza di esposizione agli eventi verificatisi in precedenza osservata tra i casi viene confrontata con quella osservata in un gruppo di persone (controlli) che non abbiano la malattia in studio e che abbiano avuto a priori la stessa probabilità di essere dei casi piuttosto che dei controlli. Tutte le metodologie di valutazione adottate nei casi dovranno essere identiche a quelle adottate nei controlli. In questo tipo di disegno, detto anche retrospettivo, i due gruppi differiscono idealmente solo per la presenza/assenza della malattia. La misura dell'effetto è data dall'odds ratio. Lo schema generale del disegno caso controllo è dunque: arruolamento di malati (casi) e non malati (controlli); studio retrospettivo della frequenza dell'esposizione in entrambi i gruppi; confronto delle due frequenze attraverso misure di differenza o di rapporto. Non essendo possibile la stima corretta e diretta dell'incidenza, viene usato come indice di rapporto l'odds ratio, che solo per le condizioni rare tende ad avvicinarsi al valore del rischio relativo.

**Odds ratio (OR) o rapporto crociato:** rapporto tra odds di malattia (cioè malati/non malati) degli esposti (o dei trattati) e odds di malattia dei non esposti (o dei non trattati). L'odds ratio approssima efficacemente il rischio o beneficio relativo nel caso di eventi rari. Un valore superiore a 1 indica un aumento di rischio legato all'esposizione, un valore inferiore a 1 ha il significato di un effetto benefico o protettivo. Un valore pari a 1 indica l'indifferenza tra le esposizioni.

Da: Buzzetti R, Mastroiacovo P. Le prove di efficacia in pediatria. UTET 2000