

Studio comparativo pilota sulla salute di bambini statunitensi vaccinati e non vaccinati di età compresa tra 6 e 12 anni

Anthony R Mawson

Professore, Dipartimento di Epidemiologia e Biostatistica, Scuola di salute pubblica, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA

Brian D Ray

Presidente, Istituto nazionale di ricerca per l'educazione domestica, casella postale 13939, Salem, OR 97309, USA

Azad R Bhuiyan

Professore associato, Dipartimento di Epidemiologia e Biostatistica, Scuola di salute pubblica, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA

Binu Jacob

Ex-studente universitario, Dipartimento di Epidemiologia e Biostatistica School of Public Health, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA

DOI: 10.15761 / JTS.1000186

[Articolo](#)

[Informazioni sull'articolo](#)

[Informazioni sull'autore](#)

[Dati e dati](#)

Astratto

Le vaccinazioni hanno prevenuto milioni di malattie infettive, ospedalizzazioni e decessi tra i bambini statunitensi, tuttavia i risultati a lungo termine sulla salute del programma di vaccinazione rimangono incerti. Gli studi sono stati raccomandati dall'Istituto di Medicina degli Stati Uniti per rispondere a questa domanda. Questo studio mirava 1) a confrontare i bambini vaccinati e non vaccinati su una vasta gamma di esiti di salute, e 2) a determinare se un'associazione trovata tra vaccinazione e disturbi del neurosviluppo (NDD), se presente, rimaneva significativa dopo aggiustamento per altri fattori misurati. Uno studio trasversale di madri di bambini istruiti a casa è stato condotto in collaborazione con organizzazioni homeschool in quattro stati degli Stati Uniti: Florida, Louisiana, Mississippi e Oregon. Alle madri è stato chiesto di compilare un questionario online anonimo sui loro bambini biologici dai 6 ai 12 anni in relazione a fattori legati alla gravidanza, storia di nascita, vaccinazioni, malattie diagnosticate dal medico, farmaci usati e servizi sanitari. L'NDD, una misura diagnostica derivata, è stato definito come avente una o più delle

seguenti tre diagnosi strettamente correlate: una disabilità dell'apprendimento, un disordine da deficit di attenzione e iperattività e un disturbo dello spettro autistico. È stato ottenuto un campione di convenienza di 666 bambini, di cui 261 (39%) non vaccinati. I vaccinati erano meno probabili rispetto a quelli non vaccinati a cui era stata diagnosticata la varicella e la pertosse, ma con maggiore probabilità di essere stati diagnosticati con polmonite, otite media, allergie e NDD. Dopo aggiustamento, vaccinazione, sesso maschile, e la nascita pretermine è rimasta significativamente associata con NDD. Tuttavia, in un modello aggiustato finale con interazione, la vaccinazione ma non il parto pretermine è rimasta associata a NDD, mentre l'interazione tra parto pretermine e vaccinazione è stata associata a un aumento di 6.6 volte maggiore di NDD (IC 95%: 2.8, 15.5). In conclusione, è stato riscontrato che i bambini homeschool vaccinati hanno un più alto tasso di allergie e NDD rispetto ai bambini homeschool non vaccinati. Mentre la vaccinazione è rimasta significativamente associata con NDD dopo il controllo di altri fattori, la nascita pretermine associata alla vaccinazione è stata associata ad un evidente aumento sinergico delle probabilità di NDD. Ulteriori ricerche coinvolgono più grandi,

Parole chiave

malattie acute, malattie croniche, epidemiologia, valutazione, politica sanitaria, immunizzazione, disturbi del neurosviluppo, vaccinazione

Abbreviazioni

ADHD: Disturbo da deficit di attenzione e iperattività; ASD: Disturbo dello spettro autistico; AOM: Otite media acuta; CDC: Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie; CI: intervallo di confidenza; NDD: Disturbi dello sviluppo neurologico; NHERI: Istituto nazionale di ricerca sull'educazione domestica; OR: odds ratio; PCV-7: Vaccino-7 del coniugato pneumococcico; VAERS: sistema di segnalazione degli eventi avversi vaccino.

Introduzione

I vaccini sono tra le più grandi conquiste della scienza biomedica e uno degli interventi di sanità pubblica più efficaci del XX secolo [1]. Tra i bambini statunitensi nati tra il 1995 e il 2013, si stima che la vaccinazione abbia prevenuto 322 milioni di malattie, 21 milioni di ospedalizzazioni e 732.000 decessi prematuri, con un risparmio complessivo di \$ 1.38 trilioni [2]. Circa il 95% dei bambini statunitensi in età di scuola materna riceve tutti i vaccini raccomandati come requisito per la frequenza scolastica e di assistenza ai bambini [3,4], al fine di prevenire l'insorgenza e la diffusione di malattie infettive mirate [5]. I progressi della biotecnologia stanno contribuendo allo sviluppo di nuovi vaccini per uso diffuso [6].

Secondo il programma di vaccinazione pediatrica attualmente raccomandato [7], i bambini statunitensi ricevono fino a 48 dosi di vaccini per 14 malattie dalla nascita all'età di sei anni, una cifra che è aumentata costantemente dagli anni '50, in particolare da quando è stato creato il programma Vaccines for Children nel 1994. Il programma Vaccines for Children è iniziato con vaccini mirati a nove malattie: difterite, tetano, pertosse, poliomielite, malattia di *Haemophilus influenzae* tipo b, epatite B, morbillo, parotite e rosolia. Tra il 1995 e il 2013, sono stati aggiunti nuovi vaccini contro cinque altre malattie per bambini di età pari o inferiore a 6 anni: varicella, epatite A, malattia da pneumococco, influenza e vaccino contro il rotavirus.

Sebbene i test immunologici e di sicurezza a breve termine siano eseguiti sui vaccini prima della loro approvazione da parte della Food and Drug Administration statunitense, gli effetti a lungo termine dei singoli vaccini e del programma di vaccinazione rimangono sconosciuti [8]. I vaccini sono riconosciuti come portatori

di rischi di gravi effetti avversi cronici e acuti, come complicazioni neurologiche e persino morte [9], ma tali rischi sono considerati così rari che il programma di vaccinazione è ritenuto sicuro ed efficace per quasi tutti i bambini [10].

Esistono pochissimi studi randomizzati su qualsiasi vaccino esistente raccomandato per i bambini in termini di morbilità e mortalità, in parte a causa di preoccupazioni etiche che riguardano la somministrazione di vaccini da parte di bambini assegnati a un gruppo di controllo. Un'eccezione, il vaccino contro il morbillo ad alto titolo, è stata ritirata dopo diversi studi randomizzati in Africa occidentale che hanno mostrato che interagiva con il vaccino contro la difterite-tetano-pertosse, con un conseguente aumento significativo del 33% della mortalità infantile [11]. L'evidenza di sicurezza derivante da studi osservazionali include un numero limitato di vaccini, ad esempio il vaccino contro il morbillo, la parotite e la rosolia e il vaccino contro l'epatite B, ma nessuno sul programma di vaccinazione infantile stesso. La conoscenza è limitata anche per i vaccini con una lunga esperienza di sicurezza e protezione contro le malattie contagiose [12]. Anche i livelli di sicurezza e gli effetti a lungo termine degli ingredienti vaccinali come adiuvanti e conservanti sono sconosciuti [13]. Altre preoccupazioni riguardano la sicurezza e l'efficacia in termini di costi dei nuovi vaccini contro malattie potenzialmente letali per gli individui, ma hanno un impatto minore sulla salute della popolazione, come il vaccino per il meningococco di gruppo B [14].

La conoscenza degli eventi avversi dopo le vaccinazioni si basa in gran parte su segnalazioni volontarie al Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) da parte di medici e genitori. Tuttavia, il tasso di segnalazione di gravi lesioni da vaccino è stimato a <1% [15]. Queste considerazioni hanno portato l'ex Istituto di Medicina (ora National Academy of Medicine) nel 2005 a raccomandare lo sviluppo di un piano quinquennale per la ricerca sulla sicurezza dei vaccini da parte dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [16,17]. Nelle sue revisioni del 2011 e del 2013 sugli effetti avversi dei vaccini, l'Istituto di Medicina ha concluso che pochi problemi di salute sono causati o associati a vaccini e non hanno trovato prove che il programma di vaccinazione fosse pericoloso [18,19]. Un'altra recensione sistematica, commissionata dall'Agenzia statunitense per la ricerca e la qualità dell'assistenza sanitaria per identificare le lacune nelle prove sulla sicurezza del programma di vaccinazione infantile, ha concluso che eventi avversi gravi dopo le vaccinazioni sono estremamente rari [20]. L'Istituto di Medicina, tuttavia, ha osservato che erano necessari degli studi: confrontare i risultati di salute dei bambini vaccinati e non vaccinati; esaminare gli effetti cumulativi a lungo termine dei vaccini; i tempi della vaccinazione in relazione all'età e alle condizioni del bambino; il carico totale o il numero di vaccini somministrati contemporaneamente; l'effetto di altri ingredienti del vaccino in relazione agli esiti di salute; e i meccanismi del danno associato al vaccino [19]. L'Istituto di Medicina, tuttavia, ha osservato che erano necessari degli studi: confrontare i risultati di salute dei bambini vaccinati e non vaccinati; esaminare gli effetti cumulativi a lungo termine dei vaccini; i tempi della vaccinazione in relazione all'età e alle condizioni del bambino; il carico totale o il numero di vaccini somministrati contemporaneamente; l'effetto di altri ingredienti del vaccino in relazione agli esiti di salute; e i meccanismi del danno associato al vaccino [19].

Un fattore di complicazione nella valutazione del programma di vaccinazione è che i vaccini contro le malattie infettive hanno effetti non specifici complessi su morbilità e mortalità che vanno oltre la prevenzione della malattia mirata. L'esistenza di tali effetti pone una sfida all'ipotesi che i singoli vaccini influenzino il

sistema immunitario indipendentemente l'uno dall'altro e non abbiano alcun effetto fisiologico diverso dalla protezione contro il patogeno bersaglio [21]. Gli effetti non specifici di alcuni vaccini sembrano essere benefici, mentre in altri sembrano aumentare la morbilità e la mortalità [22,23]. Ad esempio, sia il morbillo che il vaccino Bacillus Calmette-Guérin riducono la morbilità e la mortalità complessive [24], mentre i vaccini contro la difterite-tetano-pertosse [25] e l'epatite B [26] hanno l'effetto opposto. *inter alia* : interazioni tra vaccini e loro ingredienti, ad esempio se i vaccini sono vivi o inattivati; il vaccino somministrato più recentemente; integratori di micronutrienti come la vitamina A; la sequenza in cui vengono somministrati i vaccini; e i loro possibili effetti combinati e cumulativi [21].

Una delle principali controversie in corso è la questione se la vaccinazione abbia un ruolo nei disturbi dello sviluppo neurologico (NDD), che comprendono in generale disabilità dell'apprendimento, Disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e Disturbo dello spettro autistico (ASD). La polemica è stata alimentata dal fatto che gli Stati Uniti stanno vivendo quella che è stata descritta come una "pandemia silente" di neurotossicità dello sviluppo per lo più subclinica, in cui circa il 15% dei bambini soffre di difficoltà di apprendimento, deficit sensoriali e ritardi di sviluppo [27] , 28]. Nel 1996 la prevalenza stimata di ASD era dello 0,42%. Nel 2010 era salito all'1,47% (1 su 68), con 1 ragazzo su 42 e 1 su 189 ragazze colpite [29]. Più recentemente, sulla base di un'indagine sui genitori condotta da CDC nel 2011-2014, il 2,24% dei bambini (1 su 45) aveva un ASD stimato. I tassi di altre disabilità dello sviluppo, tuttavia, come disabilità intellettiva, paralisi cerebrale, perdita dell'udito e menomazioni della vista, sono diminuiti o sono rimasti invariati [30]. Anche i tassi di prevalenza del disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) sono aumentati notevolmente negli ultimi decenni [31]. I precedenti aumenti nella prevalenza della disabilità dell'apprendimento sono stati seguiti da tassi decrescenti nella maggior parte degli stati, probabilmente a causa di cambiamenti nei criteri diagnostici [32].

Si ritiene che gran parte dell'aumento delle diagnosi NDD negli ultimi decenni sia dovuta alla crescente consapevolezza dell'autismo e di strumenti di screening più sensibili, e quindi a un maggior numero di bambini con sintomi lievi di autismo. Ma questi fattori non tengono conto di tutto l'aumento [33]. L'aumento geograficamente diffuso di ASD e ADHD suggerisce un ruolo per un fattore ambientale a cui praticamente tutti i bambini sono esposti. Le sostanze chimiche agricole sono al centro dell'attenzione della ricerca [34-37].

Un possibile ruolo contributivo per i vaccini nell'aumento delle diagnosi NDD rimane sconosciuto perché mancano dati sugli esiti sanitari dei bambini vaccinati e non vaccinati. La necessità di tali studi è suggerita dal fatto che il Programma di risarcimento delle lesioni da vaccino ha pagato \$ 3,2 miliardi di risarcimento per il danno da vaccino sin dalla sua creazione nel 1986 [38]. Uno studio sulle affermazioni compensate dal Programma di compensazione degli infortuni vaccino per l'encefalopatia e il disturbo convulsivo indotto da vaccino ha rilevato 83 affermazioni che sono state riconosciute come dovute a danni cerebrali. In tutti i casi è stato notato dalla Corte dei Crediti Federali, o indicato in accordi transattivi, che i bambini avevano autismo o ASD [39]. D'altra parte, numerosi studi epidemiologici non hanno trovato alcuna associazione tra il ricevimento di vaccini selezionati (in particolare il morbillo combinato, la parotite,

Una sfida importante nel confronto tra bambini vaccinati e non vaccinati è stata quella di identificare un bacino accessibile di bambini non vaccinati, poiché la maggior parte dei bambini negli Stati Uniti sono vaccinati. I bambini istruiti a casa ("homeschool children") sono adatti per tali studi poiché una percentuale maggiore non è vaccinata rispetto ai bambini delle scuole pubbliche [47]. Le famiglie homeschool hanno un reddito mediano approssimativamente uguale a quello delle famiglie sposate a livello nazionale, un po' più di anni di istruzione formale e una dimensione familiare media più alta (poco più di tre bambini) rispetto alla

media nazionale di poco più di due bambini [48-50]. Le famiglie di homeschooling sono leggermente sovrarappresentate nel sud, circa il 23% sono non-bianchi, e la distribuzione per età dei bambini homeschool nei gradi K-12 è simile a quella dei bambini a livello nazionale [51].

Gli obiettivi di questo studio erano: 1) confrontare i bambini vaccinati e non vaccinati su una vasta gamma di esiti di salute, comprese le condizioni acute e croniche, l'uso di farmaci e servizi sanitari e 2) determinare se un'associazione ha trovato tra vaccinazione e NDD, se ce ne sono , è rimasto significativo dopo la regolazione per altri fattori misurati.

metodi

Pianificazione dello studio

Per implementare lo studio, è stata costituita una partnership con il National Home Education Research Institute (NHERI), un'organizzazione che è stata coinvolta nella ricerca educativa sulla homeschooling per molti anni e ha contatti forti ed estesi con la comunità homeschool in tutto il paese (www.nheri.org) . Il protocollo di studio è stato approvato dall'Institutional Review Board della Jackson State University.

Studio di progettazione

Lo studio è stato concepito come un'indagine trasversale delle madri in età scolastica sui loro bambini biologici vaccinati e non vaccinati di età compresa tra 6 e 12. Poiché le informazioni di contatto sulle famiglie homeschool non erano disponibili, non esisteva una popolazione definita o una struttura di campionamento da cui poter condurre uno studio randomizzato fuori, e da che i tassi di risposta potrebbero essere determinati. Tuttavia, lo scopo del nostro studio pilota non era quello di ottenere un campione rappresentativo di bambini in età prescolare, ma un campione di convenienza di bambini non vaccinati di dimensioni sufficienti per testare differenze significative nei risultati tra i gruppi.

Abbiamo proceduto selezionando 4 stati (Florida, Louisiana, Mississippi e Oregon) per il sondaggio (Fase 1). NHERI ha compilato un elenco di organizzazioni statali e locali di homeschool, per un totale di 84 persone in Florida, 18 in Louisiana, 12 in Mississippi e 17 in Oregon. I contatti iniziali sono stati effettuati nel giugno 2012. NHERI ha contattato i leader di ciascuna organizzazione statale per e-mail per richiedere il loro supporto. Una seconda e-mail è stato poi inviato, spiegando la finalità di studio e di fondo, che i leader sono stati invitati a trasmettere ai loro Stati (Fase 2). È stato fornito un collegamento a un questionario online in cui non sono state richieste informazioni di identificazione personale. Con finanziamenti limitati a 12 mesi, abbiamo cercato di ottenere il maggior numero possibile di risposte, contattando le famiglie solo indirettamente attraverso le organizzazioni homeschool. Alle madri biologiche di bambini di età compresa tra 6 e 12 anni è stato chiesto di servire come intervistati al fine di standardizzare la raccolta di dati e di includere dati sui fattori relativi alla gravidanza e sulla storia della nascita che potrebbero riguardare la salute attuale dei bambini. L'intervallo di età tra 6 e 12 anni è stato selezionato perché la maggior parte delle vaccinazioni raccomandate sarebbero state ricevute entro tale data.

Assunzione e consenso informato

Ai dirigenti delle scuole elementari è stato chiesto di firmare un memorandum di accordo a nome delle loro organizzazioni e di fornire il numero delle famiglie associate. Ai non rispondenti è stato inviato un secondo avviso, ma pochi hanno fornito le informazioni richieste. Tuttavia, le chiamate di follow-up ai leader hanno suggerito che tutti avevano contattato i loro membri sullo studio. Sia la lettera alle famiglie sia le domande del sondaggio sono state dichiarate in modo neutrale rispetto ai vaccini. La nostra lettera ai genitori iniziò:

"Caro genitore, questo studio riguarda una importante questione sanitaria attuale: ovvero se la vaccinazione sia collegata in qualche modo alla salute a lungo termine dei bambini. La vaccinazione è una delle più grandi scoperte in medicina, ma poco si sa sul suo impatto a lungo termine. L'obiettivo di questo studio è di valutare gli effetti della vaccinazione confrontando i bambini vaccinati e non vaccinati in termini di una serie di importanti risultati di salute ... "

Agli intervistati è stato chiesto di indicare il loro consenso a partecipare, fornire il proprio stato di residenza e il proprio codice di avviamento postale e confermare di avere figli biologici dai 6 ai 12 anni. La società di comunicazioni Qualtrics (<http://qualtrics.com>) ha ospitato il sito web del sondaggio. Il questionario includeva solo domande a risposta chiusa che richiedevano risposte sì o no, con l'obiettivo di migliorare sia i tassi di risposta che di completamento.

Un certo numero di madri homeschool si sono offerte volontarie per aiutare la NHERI a promuovere lo studio nelle loro ampie cerchie di contatti homeschool. Un certo numero di organizzazioni nazionali ha anche accettato di promuovere lo studio negli stati designati. Il sondaggio online è rimasto aperto per tre mesi nell'estate del 2012. Gli incentivi finanziari per completare il sondaggio non erano né disponibili né offerti.

Definizioni e misure

Lo stato di vaccinazione è stato classificato come non vaccinato (cioè senza precedenti vaccinazioni), parzialmente vaccinato (ricevuto alcune ma non tutte le vaccinazioni raccomandate) e completamente vaccinato (ricevuto tutti i vaccini raccomandati per l'età raccomandati), come riportato dalle madri. Queste categorie sono state sviluppate sulla base del presupposto che eventuali effetti a lungo termine dei vaccini sarebbero stati più evidenti nei bambini completamente vaccinati rispetto ai bambini parzialmente vaccinati e rari o assenti nei non vaccinati. Alle madri è stato chiesto di utilizzare i registri delle vaccinazioni dei loro figli per indicare i vaccini raccomandati e le dosi che il loro bambino aveva ricevuto. Le date delle vaccinazioni non sono state richieste per non sovraccaricare gli intervistati e per ridurre la probabilità di segnalazione non accurata; né sono state richieste informazioni su eventi avversi correlati ai vaccini, in quanto questo non era il nostro scopo. Inoltre, non abbiamo chiesto le date delle diagnosi perché le malattie croniche sono spesso di insorgenza graduale e rese molto tempo dopo la comparsa dei sintomi. Poiché la maggior parte delle vaccinazioni viene somministrata prima dei 6 anni, ci si aspetta che la vaccinazione preceda il riconoscimento e la diagnosi della maggior parte delle patologie croniche.

Alle madri è stato chiesto di indicare su un elenco di oltre 40 malattie acute e croniche tutte quelle per le quali il suo bambino o i suoi figli avevano ricevuto una diagnosi da un medico. Altre domande riguardavano l'uso di servizi e procedure sanitarie, check-up dentali, "visite di malati" ai medici, farmaci usati, inserimento di tubi per l'orecchio di ventilazione, numero di giorni in ospedale, l'estensione dell'attività fisica (numero di ore del bambino impegnati in attività "vigorose" in un tipico giorno della settimana), numero di fratelli, struttura familiare (madre e padre che vivono in casa, divorziati o separati), reddito familiare e / o massimo livello di istruzione di madre o padre e interazione sociale con bambini fuori casa (es .quantità di tempo trascorso in gioco o altri contatti con bambini al di fuori della famiglia). Domande specifiche per la madre comprendevano condizioni relative alla gravidanza e anamnesi, uso di farmaci durante la gravidanza ed esposizione ad un ambiente avverso (definito come vivere entro 1-2 miglia da una fabbrica di produzione di mobili, sito di rifiuti pericolosi o fabbrica di lavorazione del legname) . L'NDD, una categoria diagnostica derivata, è stata definita come caratterizzata da una o più delle seguenti tre diagnosi strettamente correlate e sovrapposte: disabilità dell'apprendimento, Disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e Disturbo dello spettro autistico (ASD) [53].

Le analisi bivariate non aggiustate usando i test del chi quadro sono state inizialmente eseguite per testare l'ipotesi nulla di assenza di associazione tra stato vaccinale e risultati di salute, cioè malattie acute e croniche diagnosticate dal medico, farmaci e l'uso di servizi sanitari. Nella maggior parte delle analisi, i bambini parzialmente e completamente vaccinati sono stati raggruppati come gruppo "vaccinato", con bambini non vaccinati come gruppo di controllo. Il secondo obiettivo dello studio era di determinare se qualche associazione trovata tra vaccinazione e disordini dello sviluppo neurologico fosse rimasta significativa dopo aver controllato per altri fattori misurati. Le statistiche descrittive su tutte le variabili sono state calcolate per determinare frequenze e percentuali per variabili categoriali e medie (\pm DS) per variabili continue. La forza delle associazioni tra lo stato di vaccinazione e gli esiti di salute sono stati testati usando odds ratio (OR) e 95% Confidence Intervals (CI). Gli odds ratio descrivono la forza dell'associazione tra due variabili categoriali misurate simultaneamente e sono misure appropriate di tale relazione in uno studio trasversale [54]. Le analisi di regressione logistica non regolate e aggiustate sono state eseguite utilizzando SAS (versione 9.3) per determinare i fattori associati agli NDD.

risultati

Caratteristiche socio-demografiche dei rispondenti

Le informazioni contenute in 415 questionari hanno fornito dati su 666 bambini in età prescolare. La tabella 1 mostra le caratteristiche dei rispondenti al sondaggio. Le madri avevano in media circa 40 anni, erano in genere bianchi, laureati, con redditi familiari tra \$ 50.000 e \$ 100.000, cristiani e sposati. Le ragioni dell'insegnamento a domicilio per la maggior parte degli intervistati (80-86%) riguardavano un ambiente morale, relazioni familiari migliori o più contatti con i loro figli o i loro figli.

Tabella 1. Caratteristiche degli intervistati ^a

	Media (SD) ^a
Età (n = 407)	40,59 (6,7)
	Numero (%) ^a
Gara	
bianca	382 (92,5%)
Non-Bianco	21 (7,6%)
Totale	413
Formazione scolastica	
Diplomato o meno	35 (8,5%)
Qualche college	114 (27,5%)
Laureato	187 (45,2%)
Post-laureati	78 (18,5%)
Totale	414
Totale reddito familiare lordo	
<\$ 49.999	123 (30,8%)
\$ 50.000-100.000	182 (45,5%)
> \$ 100.000	95 (23,8%)
Totale	400
Affiliazione religiosa	
cristianesimo	375 (91,2%)

Non-Cristianesimo	36 (8,8%)
Totale	411
Stato civile	
Sposato	386 (93,7%)
Non sposato	26 (6,3%)
Totale	412

^{un} osservazioni mancanti sono esclusi.

I bambini come gruppo erano per lo più bianchi (88%), con una leggera preponderanza di femmine (52%) e una media di 9 anni. Per quanto riguarda lo stato di vaccinazione, 261 (39%) non erano vaccinati, 208 (31%) erano parzialmente vaccinati e 197 (30%) avevano ricevuto tutte le vaccinazioni raccomandate. Tutte le analisi statistiche sono basate su questi numeri.

> *Malattia acuta*

I bambini vaccinati (N = 405), che combinavano parzialmente e completamente vaccinati, erano significativamente meno probabili rispetto a quelli non vaccinati di aver avuto la varicella (7,9% vs 25,3%, p <0,001; Odds Ratio = 0,26, 95% Intervallo di confidenza: 0,2, 0,4) e pertosse (pertosse) (2,5% vs 8,4%, p <0,001; O 0,3, IC 95%: 0,1, 0,6) e meno probabile, ma non significativamente, per avere avuto la rosolia (0,3% vs. 1,9%, p = 0,04; OR 0,1, IC 95%: 0,01, 1,1). Tuttavia, i vaccinati erano significativamente più probabili rispetto ai non vaccinati a essere stati diagnosticati con otite media (19,8% vs 5,8%, p <0,001; OR 3,8, IC 95%: 2,1, 6,6) e polmonite (6,4% vs 1,2% , p = 0,001; OR 5,9, IC 95%: 1,8, 19,7). Non sono state osservate differenze significative riguardo all'epatite A o B, febbre alta negli ultimi 6 mesi, morbillo, parotite, meningite (virale o batterica), influenza,

Tabella 2. Stato di vaccinazione e risultati di salute - Condizioni acute

	Vaccinato (n = 405)	Non vaccinato (n = 261)	Totale (N = 666)	Chi- quadrato	P-value	Odds Ratio (95% CI)
Varicella						
sì	32 (7,9%)	66 (25,3%)	98 (14,7%)	38,229	<0,001	0,26 (0,2 - 0,4)
No	373 (92,1%)	195 (74,7%)	568 (85,3%)			
Otite media						
sì	80 (19,8%)	16 (5,8%)	96 (14,4%)	26,643	<0,001	3.8 (2.1 - 6.6)
No	325 (80,2%)	245 (94,2%)	507 (85,6%)			
Polmonite						
sì	26 (6,4%)	3 (1,2%)	29 (4,4%)	10,585	<0,001	5.9 (1.8 - 19.7)
No	379 (93,6%)	258 (98,8%)	637 (95,6%)			
Pertosse						
sì	10 (2,5%)	22 (8,4%)	32 (4,8%)	12,326	<0,001	0,3 (0,1 - 0,6)
No	395 (97,5%)	239 (91,6%)	634 (95,2%)			
Rosolia						
sì	1 (0,3%)	5 (1,9%)	6 (0,9%)	4,951	0,037	0,1 (0,01 - 1,1)
No	404 (99,6%)	256 (98,1%)	660 (99,1%)			

> *Malattia cronica*

I bambini vaccinati erano significativamente più probabili rispetto ai non vaccinati a cui era stata diagnosticata la seguente: rinite allergica (10,4% vs 0,4%, p <0,001; OR 30,1, IC 95%: 4,1, 219,3), altre allergie (22,2% vs. 6,9%, p <0,001; OR 3,9, IC 95%: 2,3, 6,6), eczema / dermatite atopica (9,5% vs 3,6%, p

= 0,035; OR 2,9, IC 95%: 1,4, 6,1), una disabilità di apprendimento (5,7% vs 1,2%, p = 0,003; OR 5,2, IC 95%: 1,6, 17,4), ADHD (4,7% vs 1,0%, p = 0,013; OR 4,2, IC 95%: 1,2, 14,5), ASD (4,7% vs 1,0%, p = 0,013, OR 4,2, IC 95%: 1,2, 14,5), qualsiasi disturbo dello sviluppo neurologico (cioè disabilità dell'apprendimento, ADHD o ASD) (10,5% vs. 3,1%, p <0,001; 3,7, IC 95%: 1,7, 7,9) e qualsiasi malattia cronica (44,0% vs 25,0%, p <0,001; OR 2,4, IC 95%: 1,7, 3,3). Non sono state osservate differenze significative riguardo a cancro, stanchezza cronica, disturbo della condotta,

Tabella 3. Stato di vaccinazione e risultati sulla salute - Condizioni croniche

Malattia cronica	vaccinato (N = 405)	Non vaccinato (n = 261)	Chi- quadrato	P-value	Odds Ratio (95% CI)
Rinite allergica					
sì	42 (10,4%)	1 (0,4%)	26.21	<0,001	30.1 (4.1 - 219.3)
No	363 (89,6%)	260 (99,6%)			
allergie					
sì	90 (22,2%)	18 (6,9%)	29.44	<0,001	3.9 (2.3 - 6.6)
No	315 (77,9%)	243 (93,1%)			
ADHD					
sì	19 (4,7%)	3 (1,0%)	6.23	0,013	4.2 (1.2 - 14.5)
No	386 (95,3%)	258 (99,0%)			
ASD					
sì	19 (4,7%)	3 (1,0%)	6.23	0,013	4.2 (1.2 - 14.5)
No	386 (95,3%)	258 (99,0%)			
Eczema (dermatite atopica)					
sì	38 (9,5%)	9 (3,6%)	8,522	0.035	2.9 (1.4 - 6.1)
No	367 (90,5%)	252 (96,4%)			
Difficoltà di apprendimento					
sì	23 (5,7%)	3 (1,2%)	8,6803	0.003	5.2 (1.6 - 17.4)
No	382 (94,3%)	258 (98,9%)			
Disturbo del Neurosviluppo					
sì	42 (10,5%)	8 (3,1%)	12,198	<0,001	3,7 (1,7 - 7,9)
No	313 (89,5%)	253 (96,9%)			
Qualsiasi condizione cronica					
sì	178 (44,0%)	65 (24,9%)	24,8456	<0,001	2.4 (1.7 - 3.3)
No	227 (56,0%)	196 (75,1%)			

Parziale contro Vaccinazione totale

I bambini parzialmente vaccinati avevano una posizione intermedia tra il completamente vaccinato e non vaccinato per quanto riguarda diversi, ma non tutti i risultati di salute. Ad esempio, come mostrato nella Tabella 4, i vaccinati parzialmente avevano una posizione intermedia (apparentemente dannosa) in termini di rinite allergica, ADHD, eczema e disabilità di apprendimento.

Tabella 4. Parziale contro vaccinazione completa e condizioni di salute croniche

	Non vaccinato (n = 261)	Vaccinato parzialmente (n = 208)	Completamente vaccinato (n = 197)	Totale (N = 666)	Chi- Square	P- value
Condizioni croniche						
Rinite allergica						
sì	1 (0,4%)	17 (8,2%)	25 (12,7%)	43 (6,5%)	29,6306	<0,001
No	260 (99,6%)	191 (91,8%)	172 (87,3%)	623 (93,5%)		
allergie						
sì	18 (6,9%)	47 (22,6%)	43 (21,8%)	108 (16,2%)	27,4819	<0,001
No	243 (93,1%)	161 (77,4%)	154 (78,2%)	558 (83,8%)		
ADHD						
sì	3 (1,2%)	8 (3,9%)	11 (5,6%)	22 (3,3%)	7,1900	0,075
No	258 (98,8%)	200 (96,1%)	186 (94,4%)	644 (96,7%)		
ASD						
sì	3 (1,2%)	11 (5,3%)	8 (4,6%)	22 (3,3%)	6,7109	0,034
No	258 (98,8%)	197 (94,7%)	189 (95,4%)	644 (96,7%)		
Eczema (dermatite atopica)						
sì	9 (3,5%)	18 (8,7%)	20 (10,2%)	47 (7,1%)	8,8683	0,012
No	252 (96,5%)	190 (91,3%)	177 (89,8%)	619 (92,9%)		
Difficoltà di apprendimento						
sì	3 (1,2%)	11 (5,3%)	12 (6,1%)	26 (3,9%)	8,8541	0,012
No	258 (98,8%)	197 (94,7%)	185 (93,9%)	640 (96,1%)		
NDD						
sì	8 (3,1%)	21 (10,1%)	21 (10,7%)	50 (7,5%)	12,2443	0,002
No	253 (96,9%)	187 (89,9%)	176 (89,3%)	616 (92,5%)		
Qualsiasi condizione cronica						
sì	65 (24,9%)	94 (45,2%)	84 (42,6%)	243 (36,5%)	25,1301	<0,001
No	196 (75,1%)	114 (54,8%)	113 (57,4%)	423 (63,5%)		

Differenze di genere nella malattia cronica

Tra i vaccinati (che combinavano i bambini parzialmente e completamente vaccinati), i maschi avevano più probabilità rispetto alle ragazze di essere diagnosticati con una condizione cronica - significativamente così nel caso della rinite allergica (13,9% vs 7,2%, $p = 0,03$; OR 2,1, 95 % CI: 1,1, 4,1), ASD (7,7% vs 1,9%, $p = 0,006$; OR 4,3, IC 95%: 1,4, 13,2) e qualsiasi disturbo neurosviluppo (14,4% vs 6,7%, $p = 0,01$; 2,3, IC 95%: 1,2, 4,6) (Tabella 5).

Tabella 5. Condizioni croniche e genere tra i bambini vaccinati

	Maschio (N = 194)	Femmina (N = 209)	Totale (N = 403)	Chi- quadrato	P-value	Rapporto di probabilità (95% CI)
Rinite allergica						
sì	27 (13,9%)	15 (7,2%)	42 (10,4%)	4,8964	0,0269	2.1 (1.1 - 4.1)
No	167 (86,1%)	194 (92,8%)	361 (90,0%)			
allergie						
sì	50 (25,8%)	40 (19,1%)	90 (22,3%)	2,5531	0,1101	1,5 (0,91 - 2,4)
No	144 (74,2%)	168 (80,9%)	313 (77,7%)			
ADHD						
sì	13 (6,7%)	6 (2,9%)	19 (4,7%)	3,2856	0,0699	2,4 (0,90 - 6,5)
No	181 (93,3%)	203 (97,1%)	384 (95,3%)			
ASD						
sì	15 (7,7%)	4 (1,9%)	19 (4,7%)	7,5810	0,0059	4.3 (1.4 - 13.2)
No	178 (92,3%)	205 (98,1%)	384 (95,3%)			
Eczema						
sì	19 (9,89%)	19 (9,1%)	38 (9,4%)	0,0582	0,8094	1.1 (0.6 - 2.1)
No	175 (90,2%)	190 (90,9%)	365 (90,6%)			
Difficoltà di apprendimento						
sì	14 (7,2%)	9 (4,3%)	23 (5,7%)	1,5835	0,2083	1.7 (0.7 - 4.1)
No	180 (92,8%)	200 (95,7%)	380 (94,3%)			
NDD						
sì	28 (14,4%)	14 (6,7%)	42 (10,4%)	6,4469	0,0111	2.3 (1.2 - 4.6)
No	166 (85,6%)	195 (93,3%)	361 (89,6%)			
Qualsiasi condizione cronica						
sì	94 (48,5%)	83 (39,7%)	177 (43,9%)	3,1208	0,0773	1.4 (1.0 - 2.1)
No	100 (51,5%)	126 (60,3%)	226 (56,1%)			

Uso di farmaci e servizi sanitari

I vaccinati (che combinavano parzialmente e completamente vaccinati) erano significativamente più probabili rispetto ai non vaccinati ad usare i farmaci per le allergie (20,0% vs 1,2%, $p < 0,001$; OR 21,5, 95% IC: 6,7, 68,9), per usare antibiotici negli ultimi 12 mesi (30,8% vs 15,4%, $p < 0,001$; OR 2,4, IC 95%: 1,6, 3,6) e aver usato farmaci per la febbre almeno una volta (90,7% vs 67,8%, $p < 0,001$; O 4.6, 95% CI: 3.0, 7.1). I vaccinati avevano anche più probabilità di aver visto un medico per un controllo di routine negli ultimi 12 mesi (57,6% vs 37,2%, $p < 0,001$; OR 2,3, IC 95%: 1,7, 3,2), visitato un dentista nel passato anno (89,4% vs 80,5%, $p < 0,001$; OR 2,0, IC 95%: 1,3, 3,2), visitato un medico o una clinica a causa di malattia nell'ultimo anno (36,0% vs 16,0%, $p < 0,001$; 3,0, IC 95%: 2,0, 4,4), sono stati dotati di tubi auricolari per la ventilazione (3,0% vs 0,4%, $p = 0,018$;

Tabella 6. Stato di vaccinazione, uso di farmaci e utilizzo dei servizi sanitari

	Vaccinato (n = 405)	Non vaccinato (n = 261)	Totale (n = 666)	Chi- quadrato	P-value	Odds Ratio (95% CI)
Uso di farmaci						
Farmaco per allergia						
sì	81 (20,0%)	3 (1,2%)	84 (12,6%)	51,170	<0,001	21,5 (6,7 - 68,9)
No	324 (80,0%)	258 (98,8%)	582 (87,4%)			
Antibiotici usati negli ultimi 12 mesi						
sì	124 (30,8%)	40 (15,4%)	164 (24,7%)	20,092	<0,001	2.4 (1.6 - 3.6)
No	279 (69,2%)	220 (84,6%)	499 (75,3%)			
Farmaco usato per febbre 1+ volte						
sì	350 (90,7%)	173 (67,8%)	523 (81,6%)	53,288	<0,001	4.6 (3.0 - 7.1)
No	36 (9,3%)	82 (32,2%)	118 (18,4%)			
Utilizzando tubi di drenaggio auricolari montati						
sì	12 (3,0%)	1 (0,4%)	13 (2,0%)	5,592	0.018	8.0 (1.0 - 66.1)
No	389 (97,0%)	260 (99,6%)	649 (98,0%)			
Farmaci usati per l'ADHD						
sì	7 (1,7%)	3 (1,2%)	10 (1,5%)	0,346	0,556	-
No	398 (98,3%)	256 (98,8%)	654 (98,5%)			
Farmaci usati per le convulsioni						
sì	4 (1,0%)	1 (0,4%)	5 (0,8%)	0,769	0,653	-
No	400 (99,0%)	258 (99,6%)	658 (99,2)			
Servizi sanitari						
utilizzo						
Visita del dipartimento di emergenza negli ultimi 12 mesi						
sì	38 (9,5%)	23 (9,0%)	61 (9,3%)	0.047	0,828	-
No	364 (90,5%)	234 (91,0%)	598 (90,7%)			
Visita malata al dottore l'anno scorso						
sì	145 (36,0%)	41 (16,0%)	186 (28,2%)	31,096	<0,001	3.0 (2.0 - 4.4)
No	258 (64,0%)	216 (84,0%)	474 (71,8%)			
Mai trascorso una o più notti in ospedale						
sì	80 (19,8%)	32 (12,3%)	112 (16,8%)	6,267	0,012	1.8 (1.1 - 2.7)
No	325 (80,2%)	228 (87,7%)	553 (83,2%)			
Visto medico per il controllo negli ultimi 12 mesi						
sì	233 (57,7%)	97 (37,2%)	330 (49,6%)	26,336	<0,001	2.3 (1.7 - 3.2)
No	172 (42,4%)	164 (62,8%)	336 (50,4%)			
Visto dentista negli ultimi 12 mesi						
sì	362 (89,4%)	210 (80,5%)	572 (85,9%)	10,424	<0,001	2.0 (1.3 - 3.2)
No	43 (10,6%)	51 (19,5%)	94 (14,1%)			

Fattori associati ai disturbi dello sviluppo neurologico

Il secondo obiettivo dello studio si è incentrato su uno specifico risultato di salute ed è stato progettato per determinare se la vaccinazione fosse associata a disturbi del neurosviluppo (NDD) e, in tal caso, se l'associazione rimanesse significativa dopo aggiustamento per altri fattori misurati. Come notato, a causa del numero relativamente piccolo di bambini con diagnosi specifiche, NDD era una variabile derivata che combinava i bambini con una diagnosi di uno o più di ASD, ADHD e una disabilità di apprendimento. La stretta associazione e sovrapposizione di queste diagnosi nello studio è mostrata nella figura sopra (Figura 1). La figura mostra che il singolo gruppo più grande di diagnosi era la disabilità di apprendimento (n = 15) seguita da ASD (n = 9) e ADHD (n = 9), con numeri più piccoli comprendenti combinazioni delle tre diagnosi.

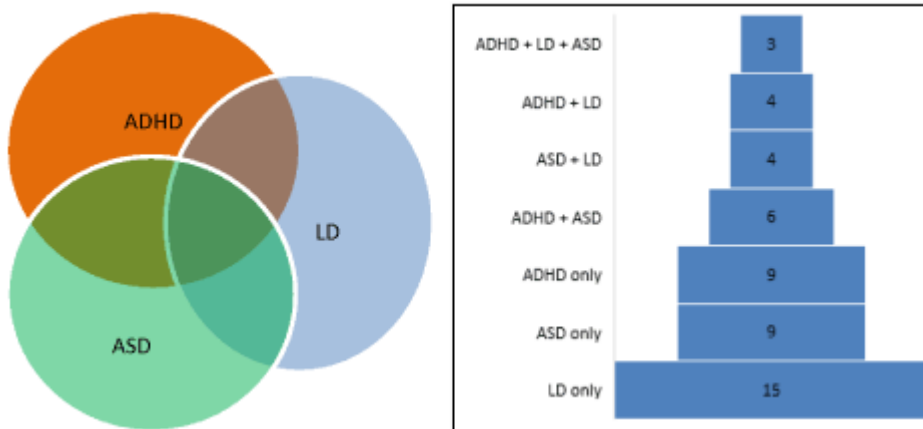


Figura 1. La sovrapposizione e la distribuzione dei disturbi del neurosviluppo diagnosticati dal medico, sulla base delle relazioni delle madri.

Analisi non aggiustata

La Tabella 7 mostra che i fattori associati con NDD nelle analisi di regressione logistica non aggiustate erano: vaccinazione (OR 3,7, IC 95%: 1,7, 7,9); genere maschile (OR 2.1, IC 95%: 1.1, 3.8); ambiente sfavorevole, definito come vivere entro 1-2 miglia da una fabbrica di produzione di mobili, sito di rifiuti pericolosi o fabbrica di lavorazione del legname (OR 2.9, IC 95%: 1.1, 7.4); uso materno di antibiotici durante la gravidanza (OR 2,3, IC 95%: 1,1, 4,8); e parto pretermine (OR 4.9, IC 95%: 2.4, 10.3). Due fattori che hanno quasi raggiunto la significatività statistica sono stati la vaccinazione durante la gravidanza (OR 2,5, IC 95%: 1,0, 6,3) e tre o più ultrasuoni fetali (OR 3,2, IC 95%: 0,92, 11,5). I fattori che non erano associati a NDD in questo studio includevano l'istruzione della madre, il reddito familiare e l'affiliazione religiosa; uso di paracetamolo, alcol e antiacidi durante la gravidanza; Diabete gestazionale; preeclampsia; Rhogam ha sparato durante la gravidanza; e allattamento (dati non mostrati).

Tabella 7. Analisi non corretta dei potenziali fattori di rischio per i disturbi dello sviluppo neurologico

Stato di vaccinazione	NDD					
	sì (N = 50)	No (N = 616)	Totale* (N = 666)	Chi-Square	P-value	OR (IC 95%) **
vaccinato	42	363	405	12,198	<0.001	3,7 (1,7 - 7,9)

Non vaccinato	8	253	261			arbitro
Gara						
Non-Bianco	9	71	80	1,8208	0,177	1.7 (0.7 - 3.6)
bianca	41	544	585			arbitro
Sesso del bambino						
Maschio	32	283	315	5,9471	0,015	2.1 (1.1 - 3.8)
Femmina	18	331	349			arbitro
Ambiente avverso						
sì	6	27	33	5,8706	0,053	2.9 (1.1 - 7.4)
No	40	523	563			arbitro
Non lo so	4	66	70			0.8 (0.3 - 2.3)
Farmaci durante la gravidanza -						
antibiotici						
sì	10	61	71	4.950	0.026	2.3 (1.1 - 4.8)
No	40	555	595			arbitro
Farmaci durante la gravidanza -						
vaccinato						
sì	6	32	38	3.965	0,057	2.5 (1.0 - 6.3)
No	44	583	627			arbitro
Nascita prematura						
sì	12	37	49	22,910	<0,001	4.9 (2.4 - 10.3)
No	38	578	616			arbitro
ultrasuono						
Nessuna	3	71	74	5,898	0,052	arbitro
1-3 volte	30	419	449			1,7 (0,5 - 5,7)
> 3 volte	17	124	141			3,2 (0,92 - 11,5)

* I numeri non possono aggiungere ai totali delle colonne a causa di dati mancanti o incompleti.

** Si noti che gli Odds Ratio sono i rapporti tra prodotti diversi delle voci nelle tabelle 2 per 2 e sono una stima dell'incidenza relativa (o del rischio) del risultato associato al fattore di esposizione.

Analisi rettificata

Dopo aggiustamento per tutti gli altri fattori significativi, quelli che sono rimasti significativamente associati con NDD sono stati: vaccinazione (OR 3.1, IC 95%: 1,4, 6,8); genere maschile (OR 2,3, IC 95%: 1,2, 4,3); e parto pretermine (OR 5.0, IC 95%: 2.3, 11.1). L'associazione apparentemente forte tra vaccinazione e nascita pretermine e NDD ha suggerito la possibilità di un'interazione tra questi fattori.

In un modello finale aggiustato per testare questa possibilità, controllando l'interazione tra parto pretermine e vaccinazione, i seguenti fattori sono rimasti significativamente associati con NDD: vaccinazione (OR 2,5, IC 95%: 1,1, 5,6), razza non bianca (OR 2,4, IC 95%: 1,1, 5,4) e sesso maschile (OR 2,3, IC 95%: 1,2, 4,4). La nascita pretermine, tuttavia, non era significativamente associata con NDD, mentre la combinazione

(interazione) del parto pretermine e della vaccinazione era associata ad aumenti di 6.6 volte maggiori di NDD (IC 95%: 2.8, 15,5) (Tabella 8).

Tabella 8. Analisi di regressione logistica rettificata dei fattori di rischio e NDD *

	Modello rettificato (modello 1)	Modello aggiustato con interazione (modello 2)
Stato di vaccinazione		
vaccinato	3.1 (1.4 - 6.8)	2.5 (1.1 - 5.6)
Non vaccinato	arbitro	arbitro
Gara		
Non-Bianco	2.3 (1.0 - 5.2)	2.4 (1.1 - 5.4)
bianca	arbitro	arbitro
Sesso del bambino		
Maschio	2.3 (1.2 - 4.3)	2.3 (1.2 - 4.4)
Femmina	arbitro	arbitro
Nascita prematura		
sì	5.0 (2.3 - 11.1)	NS
No	arbitro	
La nascita pretermine e l'interazione con la vaccinazione		
Nessuna interazione		arbitro
Pretermine e vaccinato	Non nel modello	6,6 (2,8 - 15,5)

* Numero di osservazioni leggere 666, numero di osservazioni utilizzate 629. NDD = 47, Non NDD = 582

Discussione

A seguito di una raccomandazione dell'Istituto di Medicina [19] per studi comparativi sugli esiti sanitari di bambini vaccinati e non vaccinati, questo studio si è concentrato su bambini in età scolare da 6 a 12 anni basati su segnalazioni anonime di condizioni di gravidanza, storie di nascita, medici -Danni diagnosticati, farmaci e uso sanitario. Gli intervistati erano per lo più donne di alto reddito bianche, sposate e con istruzione superiore, che erano state contattate e invitate a partecipare allo studio dai leader delle loro organizzazioni homeschool. I dati del sondaggio sono stati anche utilizzati per determinare se la vaccinazione fosse associata specificamente con NDD, una categoria diagnostica derivata che combina i bambini con le diagnosi di disabilità dell'apprendimento, ASD e / o ADHD.

Per quanto riguarda le condizioni acute e croniche, i bambini vaccinati erano significativamente meno probabili rispetto a quelli non vaccinati di avere la varicella e la pertosse ma, contrariamente alle aspettative, erano significativamente più probabilità di essere diagnosticati con otite media, polmonite, rinite allergica, eczema e NDD . I vaccinati avevano anche maggiori probabilità di aver usato antibiotici, allergie e febbre; essere stato dotato di tubi auricolari di ventilazione; visitato un medico per un problema di salute nell'anno precedente, e stato ricoverato in ospedale. La ragione per il ricovero in ospedale e l'età del bambino all'epoca non erano determinate, ma quest'ultimo risultato sembra coerente con uno studio di 38.801 segnalazioni al VAERS di bambini che erano stati ospedalizzati o erano morti dopo aver ricevuto le vaccinazioni. Lo studio ha riportato una relazione lineare tra il numero di dosi di vaccino somministrate

contemporaneamente e il tasso di ospedalizzazione e morte; inoltre, più giovane era il bambino al momento della vaccinazione, più alto era il tasso di ospedalizzazione e morte [55]. Il tasso di ospedalizzazione è aumentato dall'11% per 2 dosi di vaccino al 23,5% per 8 dosi ($r^2 = 0,91$), mentre il tasso di mortalità del caso è aumentato significativamente dal 3,6% per quelli che ricevevano da 1-4 dosi al 5,4% per quelli che ricevevano da 5-8 dosi.

A sostegno della possibilità che il numero di vaccinazioni ricevute possa essere implicato nei rischi associati a malattie croniche, un confronto tra bambini non vaccinati, parzialmente e completamente vaccinati nel presente studio ha dimostrato che i vaccinati parzialmente erano aumentati ma intermedi di malattia cronica, tra quelli di bambini non vaccinati e completamente vaccinati, in particolare per la rinite allergica, l'ADHD, l'eczema, una disabilità dell'apprendimento e l'NDD nel suo complesso.

Le percentuali nazionali di ADHD e LD sono paragonabili a quelle dello studio. Il tasso di ADHD negli Stati Uniti per età 4-17 (due volte la fascia d'età dei bambini rispetto allo studio attuale) è dell'11% [31]. Il tasso di studio di ADHD per età 6-12 è 3,3% e 4,7% quando sono inclusi solo i bambini vaccinati. Il tasso nazionale di LD è del 5% [32] e i dati dello studio mostrano un tasso di LD del 3,9% per tutti i gruppi e del 5,6% quando sono inclusi solo i bambini vaccinati. Tuttavia, la prevalenza di ASD del 2,24% da un'indagine su genitori CDC è inferiore al tasso di studio del 3,3%. I maschi vaccinati erano significativamente più probabili rispetto alle femmine vaccinate di essere stati diagnosticati con rinite allergica e NDD. La percentuale di maschi vaccinati con NDD in questo studio (14,4%) è coerente con i risultati nazionali basati sulle risposte dei genitori alle domande del sondaggio, indicando che il 15% degli Stati Uniti i bambini dai 3 ai 17 anni negli anni 2006-2008 avevano un NDD [28]. I ragazzi hanno anche maggiori probabilità rispetto alle ragazze di diagnosticare un NDD e in particolare l'ASD [29].

La vaccinazione era fortemente associata sia all'otite media che alla polmonite, che sono tra le complicanze più comuni dell'infezione da morbillo [56,57]. Le probabilità di otite media erano quasi quattro volte superiori tra i vaccinati (OR 3,8, IC 95%: 2,1, 6,6) e le probabilità di miringotomia con posizionamento del tubo erano otto volte superiori a quelle dei bambini non vaccinati (OR 8,0, 95% CI: 1.0, 66.1). L'otite media acuta (AOM) è un'infezione infantile molto frequente, che conta fino a 30 milioni di visite mediche all'anno negli Stati Uniti e il motivo più comune per prescrivere antibiotici per i bambini [58,59]. L'incidenza di AOM raggiunge picchi di età compresa tra 3 e 18 mesi e l'80% dei bambini ha avuto almeno un episodio all'età di 3 anni. I tassi di AOM sono aumentati negli ultimi decenni [60]. A livello mondiale, l'incidenza di AOM è del 10,9%, con 709 milioni di casi ogni anno, il 51% si verifica nei bambini di età inferiore ai 5 anni [61]. L'AOM pediatrico è una preoccupazione significativa in termini di utilizzo sanitario negli Stati Uniti, con un costo annuo di assistenza sanitaria di \$ 2,88 miliardi [62].

Numerosi rapporti di AOM sono stati archiviati con VAERS. Una ricerca di VAERS per "Casi in cui l'età è inferiore a 1 e l'intervallo di insorgenza è 0 o 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 7 giorni e il sintomo è otite media" [63] ha rivelato che 438.573 casi sono stati segnalati tra il 1990 e 2011, spesso con febbre e altri segni e sintomi di infiammazione e coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Uno studio [64] ha valutato il trasporto nasofaringeo di *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* durante l'AOM in bambini completamente immunizzati, in parte immunizzati con 0 o 1 dose di Pneumococcal Conjugate Vaccine-7 (PCV7), e "controllo storico" "I bambini dell'era pre-PCV-7 e hanno riscontrato un'aumentata frequenza di *M. catarrhalis* colonizzazione nel gruppo vaccinato rispetto ai gruppi parzialmente immunizzati e di controllo (76% vs 62% e 56%, rispettivamente). Un alto tasso di colonizzazione della *Moraxella catarrhalis* è associato ad un aumentato rischio di AOM [65].

Una vaccinazione efficace contro le infezioni da pneumococco può portare alla sostituzione di quest'ultimo nella nicchia nasofaringea con sierotipi e malattie da pneumococco non vaccino [66]. La vaccinazione con PCV-7 ha un marcato effetto sulla composizione completa del microbiota del tratto respiratorio superiore nei bambini, andando oltre gli spostamenti nella distribuzione di sierotipi di pneumococco e potenziali patogeni potenziali e con conseguente aumento di anaerobi, batteri gram-positivi e batteri gram-negativi specie. La somministrazione di PCV-7 è anche fortemente correlata all'emergenza e all'espansione di specie di specie orofaringee. Queste osservazioni hanno suggerito che l'eradicazione dei sierotipi di vaccino contro i pneumococchi può essere seguita dalla colonizzazione di altre specie batteriche nella nicchia nasofaringea vacante, portando a squilibri di composizione batterica (disbiosi) e aumento dei rischi di otite media. Il monitoraggio a lungo termine è stato raccomandato come essenziale per comprendere le piene implicazioni dei cambiamenti indotti dalla vaccinazione nella struttura del microbiota [67].

Il secondo obiettivo del documento si è incentrato su uno specifico risultato di salute e ha cercato di determinare se la vaccinazione rimanesse associata a disturbi dello sviluppo neurologico (NDD) dopo aver controllato per altri fattori misurati. Dopo la regolazione, i fattori che sono rimasti significativamente associati con NDD sono stati vaccinazione, razza non bianca, genere maschile e nascita pretermine. L'associazione apparentemente forte tra vaccinazione e nascita pretermine e NDD ha suggerito la possibilità di un'interazione tra questi fattori. Questo è stato mostrato in un modello aggiustato finale con interazione (controllo per l'interazione della nascita pretermine con la vaccinazione). In questo modello, la vaccinazione, la razza non bianca e il genere maschile sono rimasti associati a NDD, mentre la nascita pretermine non era più associata a NDD. Però,

In sintesi, la vaccinazione, la razza non bianca e il genere maschile erano significativamente associati con NDD dopo aver controllato per altri fattori.

La nascita pretermine, sebbene significativamente associata con NDD in analisi non aggiustate e aggiustate, non era più associata con NDD nel modello finale con interazione. Tuttavia, la nascita pretermine e la vaccinazione combinata erano fortemente associate con NDD nel modello finale aggiustato con interazione, più che raddoppiando le probabilità di NDD rispetto alla sola vaccinazione.

La nascita pretermine è stata a lungo nota come un fattore importante per NDD [68,69], ma dal momento che i neonati pretermine sono regolarmente vaccinati, gli effetti separati della nascita pretermine e della vaccinazione non sono stati esaminati.

Il presente studio suggerisce che la vaccinazione potrebbe essere un fattore che contribuisce alla patogenesi della NDD, ma anche che la nascita pretermine di per sé può avere un ruolo minore o molto ridotto in NDD (definito qui come ASD, ADHD e / o disabilità dell'apprendimento) di quanto si pensi attualmente. I risultati suggeriscono anche che la vaccinazione accoppiata alla nascita pretermine potrebbe aumentare le probabilità di NDD oltre a quella della sola vaccinazione.

Potenziali limitazioni

Non abbiamo deciso di testare un'ipotesi specifica sull'associazione tra vaccinazione e salute. Lo scopo dello studio era di determinare se gli esiti di salute dei bambini vaccinati differivano da quelli dei bambini in età prescolare non vaccinati, dato che i vaccini hanno effetti non specifici sulla morbilità e mortalità oltre alla protezione contro i patogeni mirati [11]. I confronti erano basati sulle relazioni delle madri sui fattori relativi alla gravidanza, sulle storie di nascita, sulle vaccinazioni, sulle malattie diagnosticate dal medico, sui farmaci e sull'uso dei servizi sanitari. Abbiamo testato l'ipotesi nulla di nessuna differenza nei risultati utilizzando i test del chi-quadrato, e poi abbiamo usato gli odds ratio e il 96% degli intervalli di confidenza per determinare la forza e il significato dell'associazione.

Se gli effetti della vaccinazione sulla salute fossero limitati alla protezione contro i patogeni mirati, come si presume essere il caso [21], non ci si aspetterebbe alcuna differenza nei risultati tra i gruppi vaccinati e non vaccinati, fatta eccezione per le percentuali ridotte delle malattie infettive bersaglio.

Tuttavia, in questo campione omogeneo di 666 bambini ci sono state sorprendenti differenze nei diversi esiti di salute tra i gruppi. I vaccinati hanno avuto meno probabilità di avere la varicella o la pertosse, come previsto, ma più probabilmente sono stati diagnosticati con infezioni da polmonite e otiti, nonché allergie e NDD.

Quale credibilità può essere data ai risultati?

Questo studio non doveva essere basato su un campione rappresentativo di bambini in età prescolare, ma su un campione di convenienza di dimensioni sufficienti per testare differenze significative nei risultati. Gli studenti homeschooler sono stati presi di mira per lo studio perché i loro tassi di completamento della vaccinazione sono inferiori a quelli dei bambini nella popolazione generale. A tale riguardo, il nostro sondaggio pilota ha avuto esito positivo, dal momento che i dati erano disponibili su 261 bambini non vaccinati.

Per eliminare le opportunità di soggettività o opinione nei dati, sono state richieste solo informazioni fattuali e le domande hanno coinvolto eventi memorabili come malattie diagnosticate da un medico in un bambino. Per quanto riguarda la riduzione al minimo di potenziali pregiudizi nelle informazioni fornite dalle madri, tutte le comunicazioni con quest'ultima hanno messo in evidenza la neutralità per quanto riguarda la vaccinazione e la sicurezza dei vaccini. Per minimizzare i pregiudizi di richiamo, agli intervistati è stato chiesto di utilizzare i registri di vaccinazione dei propri figli. Per migliorare l'affidabilità, sono state utilizzate domande a risposta chiusa e ogni serie di domande doveva essere completata prima di passare alla successiva. Per migliorare la validità, ai genitori è stato chiesto di segnalare solo le malattie diagnosticate dal medico.

I rapporti delle madri non potevano essere convalidati dai dati clinici perché il sondaggio era stato progettato per essere anonimo. Tuttavia, le relazioni autonome relative a eventi significativi forniscono una proxy valida per i registri ufficiali quando le cartelle cliniche e i dati amministrativi non sono disponibili [70]. Se alle madri fosse stato chiesto di fornire copie delle cartelle cliniche dei loro figli, non sarebbe stato più uno studio anonimo e avrebbero portato a pochi questionari completati. Siamo stati informati dai dirigenti di homeschool che gli sforzi di reclutamento non avrebbero avuto successo se avessimo insistito per ottenere le cartelle cliniche dei bambini come requisito per partecipare allo studio.

Un'ulteriore limitazione potenziale è la sottovalutazione della malattia nei bambini non vaccinati. I non vaccinati potrebbero aver ridotto artificialmente i tassi di malattia perché sono visti meno spesso dai medici e quindi avrebbero avuto meno probabilità di essere diagnosticati con una malattia? I vaccinati avevano infatti più probabilità di aver visto un medico per un controllo di routine negli ultimi 12 mesi (57,5% vs 37,1%, $p < 0,001$; OR 2,3, IC 95%: 1,7, 3,1). Tali visite di solito comportano vaccinazioni, che le famiglie non vaccinanti dovrebbero rifiutare. Tuttavia, meno visite ai medici non significa necessariamente che i bambini non vaccinati hanno meno probabilità di essere visti da un medico se le loro condizioni lo giustificano. Infatti, poiché i bambini non vaccinati avevano più probabilità di essere diagnosticati con la varicella e la pertosse,

Strengths of the study include the unique design of the study, involving homeschool mothers as respondents, and the relatively large sample of unvaccinated children, which made it possible to compare health outcomes across the spectrum of vaccination coverage. Recruitment of biological mothers as respondents also allowed us to test hypotheses about the role of pregnancy-related factors and birth history

as well as vaccination in NDD and other specific conditions. In addition, this was a within-group study of a demographically homogeneous population of mainly white, higher-income and college-educated homeschooling families in which the children were all 6-12 years of age. Information was provided anonymously by biological mothers, obviously well-informed about their own children's vaccination status and health, which likely increased the validity of the reports.

Conclusioni

La valutazione degli effetti a lungo termine del programma di vaccinazione su morbilità e mortalità è stata limitata [71]. In questo studio pilota di bambini in età prescolare vaccinati e non vaccinati, sono state riscontrate probabilità ridotte di varicella e di pertosse tra i vaccinati, come previsto, ma sono state riscontrate probabilità inaspettatamente aumentate per molte altre condizioni diagnosticate dal medico. Sebbene la struttura trasversale dello studio limiti l'interpretazione causale, la forza e la coerenza dei risultati, l'apparente relazione dose-risposta tra lo stato vaccinale e varie forme di malattia cronica e l'associazione significativa tra vaccinazione e NDD supportano tutti possibilità che alcuni aspetti dell'attuale programma di vaccinazione possano contribuire al rischio di morbilità infantile.

La vaccinazione è rimasta significativamente associata con NDD dopo il controllo di altri fattori, mentre il parto prematuro, a lungo considerato un importante fattore di rischio per NDD, non era associato con NDD dopo il controllo dell'interazione tra nascita pretermine e vaccinazione. Inoltre, la nascita pretermine associata alla vaccinazione era associata ad un evidente aumento sinergico delle probabilità di NDD superiore a quello della sola vaccinazione.

Tuttavia, i risultati dello studio dovrebbero essere interpretati con cautela. In primo luogo, sono necessarie ulteriori ricerche per replicare i risultati in studi con campioni più grandi e progetti di ricerca più forti. In secondo luogo, soggetti a replicazione, i fattori potenzialmente dannosi associati al programma di vaccinazione dovrebbero essere identificati e affrontati e i meccanismi sottostanti meglio compresi.

Interessi conflittuali

Gli autori dichiarano di non avere interessi finanziari che abbiano alcun rapporto con alcun aspetto della condotta o delle conclusioni dello studio e il manoscritto presentato.

Contributi dell'autore

AM ha progettato lo studio, ha contribuito all'analisi e all'interpretazione dei dati e ha redatto il documento. BR ha progettato lo studio, contribuito alla raccolta dei dati e modificato il documento. AB ha contribuito all'analisi dei dati e ha modificato il documento. BJ ha contribuito all'analisi e all'elaborazione dei dati. Tutti gli autori hanno letto e approvato la versione finale dell'articolo.

Fonti di finanziamento

Questo studio è stato supportato da sovvenzioni da Generation Rescue, Inc. e dall'Istituto di ricerca sulla sicurezza medica per bambini, organizzazioni di beneficenza che sostengono la ricerca sulla salute e la sicurezza dei bambini. I finanziatori non hanno avuto alcun ruolo o influenza sulla progettazione e sulla conduzione della ricerca o sulla preparazione delle relazioni.

Ringraziamenti

Gli autori ringraziano tutti coloro che hanno fornito commenti critici, suggerimenti e supporto finanziario per il progetto. Ringraziamo anche le organizzazioni collaborative homeschool e in particolare le madri che hanno partecipato al sondaggio.

Questo studio è stato approvato dall'Institutional Review Board della Jackson State University e completato prima del dott. Mawson in carica presso la Jackson State University.

Riferimenti

1. Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) (1999) Dieci grandi risultati per la salute pubblica - Stati Uniti, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 48: 241-243. [\[Crossref\]](#)

2. Whitney CG, Zhou F, Singleton J, Schuchat A; Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) (2014) Benefici dell'immunizzazione durante i vaccini per l'era del programma per bambini - Stati Uniti, 1994-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63: 352-355. [\[Crossref\]](#)
3. Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) (2007) Copertura vaccinale tra i bambini all'asilo - Stati Uniti, anno scolastico 2006-07. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56: 819-821. [\[Crossref\]](#)
4. Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie (CDC) (2013) Copertura vaccinale tra i bambini all'asilo - Stati Uniti, anno scolastico 2012-13. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62: 607-612. [\[Crossref\]](#)
5. <http://www.cdc.gov/vaccines/vacgen/whatifstop.htm> (accesso 19 giugno 2016)
6. http://www.hhs.gov/nvpo/vacc_plan/index.html (accesso 19 giugno 2015).
7. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html> (accesso 19 giugno 2016).
8. Ward BJ (2000) Vaccino eventi avversi nel nuovo millennio: c'è motivo di preoccupazione? *Bull World Health Organ* 78: 205-215. [\[Crossref\]](#)
9. Sienkiewicz D, Kulak W, Okurowska-Zawada B, Paszko-Pateg G (2012) Eventi avversi neurologici dopo la vaccinazione. *Prog Health Sci* 2: 129-141.
10. Pollard AJ (2007) Immunizzazione infantile: qual è il futuro? *Arch Dis Child* 92: 426-433. [\[Crossref\]](#)
11. [\[Crossref\]](#) Aaby P, Whittle H, Benn CS (2012) I programmi vaccinali devono considerare il loro effetto sulla resistenza generale. *BMJ* 344: e3769.
12. [\[Crossref\]](#) Cunningham AS (2015) I mandati di vaccini negli Stati Uniti stanno facendo più male che bene. *BMJ* 351: h4576.
13. Dórea JG. Esposizione a mercurio e alluminio nella prima infanzia: vulnerabilità evolutiva come fattore modificante negli effetti neurologici e immunologici. *Int J Environ Res Public Health* (2015) 12 (2): 1295-313.
14. [\[Crossref\]](#) Crowcroft NS1, Deeks SL2, Upshur RE2 (2015) Abbiamo bisogno di un nuovo approccio per fare raccomandazioni sui vaccini? *BMJ* 350: h308.
15. [\[Crossref\]](#) Kessler DA1 (1993) Presentazione di MEDWatch. Un nuovo approccio alla segnalazione dei farmaci e degli effetti collaterali del dispositivo e dei problemi del prodotto. *JAMA* 269: 2765-2768.
16. http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11234 (accesso 19 giugno 2016).
17. http://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/iso-finalscientific_agenda-nov-10.pdf (accesso 19 giugno 2016).
18. Institute of Medicine (2012) Effetti negativi dei vaccini: prove e causalità. The National Academies Press, Washington, DC.
19. Institute of Medicine (2013) Programma di vaccinazione infantile e sicurezza: preoccupazioni degli stakeholder, prove scientifiche e studi futuri. The National Academies Press, Washington, DC.
20. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. (2014) Sicurezza dei vaccini utilizzati per l'immunizzazione di routine dei bambini statunitensi: una revisione sistematica. *Pediatrics* 134: 325-337. [\[Crossref\]](#)
21. Siegrist CA (2008) Vaccine Immunology. Vaccini. (5[°] Edtn). Saunders Elsevier.
22. Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P (2013) Un piccolo colpo: un grande effetto: immunomodulazione aspecifica da parte dei vaccini. *Trends Immunol* 34: 431-439. [\[Crossref\]](#)

23. Jensen KJ, Benn CS, van Crevel R (2016) Svelare la natura degli effetti non specifici dei vaccini - Una sfida per gli immunologi innati. *Semin Immunol* 28: 377-383. [[Crossref](#)]
24. Sørup S, Benn CS, Poulsen A, Krause TG, Aaby P, et al. (2014) Vaccino vivo contro morbillo, parotite e rosolia e il rischio di ricoveri ospedalieri per infezioni non mirate. *JAMA* 311: 826-835. [[Crossref](#)]
25. Aaby P, Benn C, Nielsen J, Lisse IM, Rodrigues A, et al. (2012) Testando l'ipotesi che il vaccino contro la difterite-tetano-pertosse abbia effetti negativi non specifici e differenziati per sesso sulla sopravvivenza infantile nei paesi con mortalità elevata. *BMJ Open* 2: e000707. [[Crossref](#)]
26. Garly ML1, Jensen H, Martins CL, Balé C, Baldé MA, et al. (2004) Vaccinazione dell'epatite B associata a mortalità femminile superiore a quella maschile in Guinea-Bissau: uno studio osservazionale. *Pediatr Infect Dis J* 23: 10861092. [[Crossref](#)]
27. Grandjean P, Landrigan PJ (2006) Neurotossicità dello sviluppo di sostanze chimiche industriali. *Lancet* 368: 2167-2178. [[Crossref](#)]
28. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, et al. (2011) Tendenze nella prevalenza delle disabilità dello sviluppo nei bambini statunitensi, 1997-2008. *Pediatrics* 127: 10341042. [[Crossref](#)]
29. Baio J (2014) Prevalenza del disturbo dello spettro autistico tra i bambini di età compresa tra 8 anni - Rete di monitoraggio di disabilità dello sviluppo e dell'autismo, 11 Siti, Stati Uniti, Riepiloghi di sorveglianza 2010. *MMWR* 63: 1-21.
30. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ (2015) Stima la prevalenza di autismo e altre disabilità dello sviluppo in seguito a modifiche al questionario dell'Indagine sulla salute nazionale del 2014. *Natl Health Stat Report* 13: 1-20.
31. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, et al. (2014) Tendenze nella relazione genitoriale del disturbo da deficit di attenzione / iperattività diagnosticato e medicalizzato dal fornitore di assistenza sanitaria: Stati Uniti, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53: 34-46.e2. [[Crossref](#)]
32. Cortiella C, Horowitz SH (2014) The State of Learning Disabilities: fatti, tendenze e problemi emergenti. National Center for Learning Disabilities, New York .:
33. Cornwall W (2015) I tassi di autismo sono aumentati, ma è davvero in aumento? *Rivista scientifica* .
34. Landrigan PJ (2010) Che cosa causa l'autismo? Esplorando il contributo ambientale. *Curr Opin Pediatr* 22: 219-225. [[Crossref](#)]
35. Nevison CD (2014) Un confronto tra le tendenze temporali nella prevalenza di autismo negli Stati Uniti e le tendenze in sospetti fattori ambientali. *Environ Health* 13: 73. [[Crossref](#)]
36. Shaw CA, Seneff S, Kette SD, Tomljenovic L, Oller JW Jr, et al. (2014) entropia indotta da alluminio nei sistemi biologici: implicazioni per le malattie neurologiche. *J Toxicol* 2014: 491316. [[Crossref](#)]
37. Sealey LA, Hughes BW, Sriskanda AN1, Guest JR1, Gibson AD1, et al. (2016) Fattori ambientali nello sviluppo dei disturbi dello spettro autistico. *Environ Int* 88: 288-298. [[Crossref](#)]
38. <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/data.html> (accesso 20 giugno 2016).
39. Holland M, Conte L, Krakow R, Colin L (2011) Domande senza risposta dal programma di compensazione delle lesioni da vaccino: una revisione dei casi compensati di danno cerebrale indotto da vaccino. *Pace Envtl L Rev* 28: 480.
40. Doja A, Roberts W (2006) Immunizzazioni e autismo: una revisione della letteratura. *Can J Neurol Sci* 33: 341-346. [[Crossref](#)]

41. Prezzo CS, Thompson WW, Goodson B, Weintraub ES, Croen LA, et al. (2010) Esposizione prenatale e infantile a thimerosal da vaccini e immunoglobuline e rischio di autismo. *Pediatrics* 126: 656-664. [\[Crossref\]](#)
42. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES (2013) L'aumento dell'esposizione a proteine e polisaccaridi che stimolano l'anticorpo nei vaccini non è associato al rischio di autismo. *J Pediatr* 163: 561-567. [\[Crossref\]](#)
43. McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, Belongia EA, Lee GM, et al. (2014) Vaccine Safety Datalink: successi e sfide nel monitoraggio della sicurezza dei vaccini. *Vaccine* 32: 5390-5398. [\[Crossref\]](#)
44. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD (2014) I vaccini non sono associati all'autismo: una meta-analisi basata sull'evidenza di studi caso-controllo e di coorte. *Vaccino* 32: 3623-3629. [\[Crossref\]](#)
45. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, et al. (2015) Occorrenza di autismo da parte del vaccino MMR tra i bambini statunitensi con fratelli più grandi con e senza autismo. *JAMA* 313: 1534-1540. [\[Crossref\]](#)
46. Gerber JS, Offit PA (2009) Vaccini e autismo: una storia di ipotesi mutevoli. *Clin Infect Dis* 48: 456-461. [\[Crossref\]](#)
47. Choi BK, Manning ML (2010) Lo stato di vaccinazione dei bambini in età scolare in America. *J Pediatr Health Care* 24: 42-47. [\[Crossref\]](#)
48. Ray BD (2010) Risultati accademici e tratti demografici degli studenti homeschool: uno studio nazionale. *J Acad Leadership* 8: 1.
49. https://www.census.gov/library/publications/time-series/statistical_abstracts.html (accesso 19 agosto 2016).
50. <http://files.eric.ed.gov/fulltext/ED505409.pdf> (accesso 22 agosto 2016).
51. <http://nces.ed.gov/pubs2006/2006042.pdf> (accesso 22 agosto 2016).
52. <http://eric.ed.gov/?id=ED544174> (accesso 22 agosto 2016).
53. Surén P, Bakken IJ, Aase H, Chin R, Gunnes N, et al. (2012) Disturbo dello spettro autistico, ADHD, epilessia e paralisi cerebrale nei bambini norvegesi. *Pediatrics* 130: e152-158. [\[Crossref\]](#)
54. Zocchetti C, Consonni D, Bertazzi PA (1997) Relazione tra tasso di prevalenza e odds ratio negli studi trasversali. *Int J Epidemiol* 26: 220-223. [\[Crossref\]](#)
55. Goldman GS, Miller NZ (2012) Tendenze relative delle ospedalizzazioni e della mortalità infantile per il numero di dosi di vaccino e l'età, sulla base del Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2010. *Hum Exp Toxicol* 31: 1012-1021. [\[Crossref\]](#)
56. Orenstein WA, Perry RT, Halsey NA (2004) Il significato clinico del morbillo: una revisione. *J Infect Dis* 189: S4-S16. [\[Crossref\]](#)
57. CDC (2013) Prevenzione di morbillo, rosolia, sindrome di rosolia congenita e parotite, 2013: raccomandazioni sintetiche del comitato consultivo sulle pratiche di immunizzazione (ACIP). Raccomandazioni e rapporti. *MMWR* 62: 1-34.
58. Dhooge IJ (2003) Fattori di rischio per lo sviluppo di otite media. *Curr Allergy Asthma Rep* 3: 321-325. [\[Crossref\]](#)
59. Siegel RM (2010) Linee guida sull'otite media acuta, uso di antibiotici e decisioni mediche condivise. *Pediatrics* 125: 384-386. [\[Crossref\]](#)
60. Casselbrant ML, Mandel EM (2003) Epidemiologia. Otite media basata sull'evidenza. BC Decker, Hamilton, ON, Canada. Pp. 147-162.

61. Monasta L1, Ronfani L, Marchetti F, Montico M, Vecchi Brumatti L, et al. (2012) Onere della malattia causato dall'otite media: revisione sistematica e stime globali. *PLoS One* 7: e36226. [\[Crossref\]](#)
62. Ahmed S1, Shapiro NL, Bhattacharyya N (2014) Utilizzo incrementale dell'assistenza sanitaria e costi per l'otite media acuta nei bambini. *Laringoscopia* 124: 301-305. [\[Crossref\]](#)
63. [http://www.medalerts.org/vaersdb/findfield.php?TABLE=ON&GROUP1=AGE&EVENTS=ON&SYMPTOMS \[\] = otite + supporti +% 2.810.033,078 mila% 29 & NUMDAYS \[\] = 0 e NUMDAYS \[\] = 1 & NUMDAYS \[\] = 2 & NUMDAYS \[\] = 3 & NUMDAYS \[\] = 4 & NUMDAYS \[\] = 5 & NUMDAYS \[\] = 6 & NUMDAYS \[\] = 7 & WhicAge = intervallo & LOWAGE = 0.0 & HIGHAGE = 1.0](http://www.medalerts.org/vaersdb/findfield.php?TABLE=ON&GROUP1=AGE&EVENTS=ON&SYMPTOMS [] = otite + supporti +% 2.810.033,078 mila% 29 & NUMDAYS [] = 0 e NUMDAYS [] = 1 & NUMDAYS [] = 2 & NUMDAYS [] = 3 & NUMDAYS [] = 4 & NUMDAYS [] = 5 & NUMDAYS [] = 6 & NUMDAYS [] = 7 & WhicAge = intervallo & LOWAGE = 0.0 & HIGHAGE = 1.0) (accesso 25 agosto 2016).
64. Revai K, McCormick DP, Patel J, Grady JJ, Saeed K, et al. (2006) Effetto del vaccino pneumococcico coniugato sulla colonizzazione batterica nasofaringea durante otite media acuta. *Pediatrics* 117: 1823-1829. [\[Crossref\]](#)
65. Faden H, Harabuchi Y, Hong JJ (1994) Epidemiologia della *Moraxella catarrhalis* nei bambini durante i primi 2 anni di vita: rapporto con l'otite media. *J Infect Dis* 169: 1312-1317. [\[Crossref\]](#)
66. Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M (2011) Sostituzione del sierotipo nella malattia dopo vaccinazione pneumococcica. *Lancet* 378: 1962-1973. [\[Crossref\]](#)
67. Biesbroek G, Wang X, Keijser BJ, Eijkemans RM, Trzcinski K, et al. (2014) Vaccino contro il pneumococco coniugato e il microbiota nasofaringeo nei bambini sani. *Emerg Infect Dis* 20: 201-210.
68. Goldin RL, Matson JL (2016) Nascita prematura come fattore di rischio per il disturbo dello spettro autistico. *Dev Neurorehabil* 19: 203-206. [\[Crossref\]](#)
69. Padilla N, Eklöf E, Mårtensson GE, Bölte S, Lagercrantz H, et al. (2015) Scarsa crescita del cervello nei neonati estremamente pretermine molto prima dell'inizio dei sintomi del disturbo dello spettro autistico. *Cereb Cortex* 27: 1245-1252. [\[Crossref\]](#)
70. Short ME, Goetzel RZ, Pei X, Tabrizi MJ, Ozminkowski RJ, et al. (2009) Quanto sono accurati i self-report? Analisi dell'assunzione e dell'assenza di assistenza sanitaria dichiarata rispetto ai dati amministrativi. *J Occup Environ Med* 51: 786-796. [\[Crossref\]](#)
71. Fisker AB, Hornshøj L, Rodrigues A, Balde I, Fernandes M, et al. (2014) Effetti dell'introduzione di nuovi vaccini in Guinea-Bissau sulla copertura vaccinale, la tempestività del vaccino e la sopravvivenza infantile: uno studio osservazionale. *Lancet Glob Health* 2: e478-e487.

vedi articolo originale in Inglese: <https://www.oatext.com/Pilot-comparative-study-on-the-health-of-vaccinated-and-unvaccinated-6-to-12-year-old-U-S-children.php>