

Vaccinazione e disturbi dello sviluppo neurologico: uno studio sui bambini di nove anni iscritti a Medicaid

Antonio R. Mawson^{1*}, Binu Giacobbe¹

Astratto

Sfondo: Le vaccinazioni richieste per la frequenza scolastica sono aumentate di quasi tre volte dagli anni '50, e ora riguardano 17 malattie infettive. Tuttavia, l'impatto del programma ampliato sulla salute generale dei bambini rimane incerto. Studi preliminari che hanno confrontato bambini vaccinati e non vaccinati hanno riportato che i vaccinati hanno significativamente più probabilità rispetto ai non vaccinati di essere diagnosticati con infezioni batteriche, allergie e disturbi dello sviluppo neurologico (NDD). L'obiettivo di questo studio era determinare l'associazione tra vaccinazione e NDD nei bambini di 9 anni iscritti al programma Medicaid. Gli obiettivi specifici erano testare l'ipotesi che: 1) la vaccinazione è associata a disturbi dello spettro autistico (ASD) e altri NDD; 2) la nascita pretermine associata alla vaccinazione aumenta le probabilità di NDD rispetto alla nascita pretermine senza vaccinazione; e 3) un numero crescente di vaccinazioni è associato a maggiori rischi di ASD. **Metodi:** La popolazione dello studio comprendeva bambini nati e iscritti ininterrottamente al programma Medicaid dello Stato della Florida dalla nascita fino all'età di 9 anni. L'assunzione di vaccinazioni è stata misurata in base al numero di visite sanitarie che includevano procedure e diagnosi correlate alla vaccinazione. Sono state eseguite analisi trasversali per calcolare i rapporti di probabilità di prevalenza (obiettivi 1-2). È stato utilizzato un disegno di coorte retrospettivo per calcolare i rischi relativi specificamente di ASD (obiettivo 3).

Risultati: L'analisi dei dati delle richieste di risarcimento per 47.155 bambini di nove anni ha rivelato che: 1) la vaccinazione era associata a probabilità significativamente maggiori per tutti gli NDD misurati; 2) tra i bambini nati pretermine e vaccinati, il 39,9% è stato diagnosticato con almeno un NDD rispetto al 15,7% tra quelli nati pretermine e non vaccinati (OR 3,58, 95% CI: 2,80, 4,57); e 3) il rischio relativo di ASD è aumentato in base al numero di visite che includevano vaccinazioni. I bambini con una sola visita di vaccinazione avevano 1,7 volte più probabilità di essere stati diagnosticati con ASD rispetto ai non vaccinati (95% CI: 1,21, 2,35) mentre quelli con 11 o più visite avevano 4,4 volte più probabilità di essere stati diagnosticati con ASD rispetto a quelli senza visita per la vaccinazione (95% CI: 2,85, 6,84).

Conclusioni: Questi risultati suggeriscono che l'attuale programma di vaccinazione potrebbe contribuire a molteplici forme di NDD; che la vaccinazione associata alla nascita pretermine è stata fortemente associata a maggiori probabilità di NDD rispetto alla nascita pretermine in assenza di vaccinazione; e un numero crescente di visite che includevano vaccinazioni è stato associato a maggiori rischi di ASD.

* Corrispondenza:

1. Istituto di ricerca Chalfont, Jackson, Mississippi.

Parole chiave

Disturbo dello spettro autistico, dati di richiesta di risarcimento, neonati, malattie infettive, Medicaid, disturbi dello sviluppo neurologico, parto pretermine, vaccinazione, vaccini

Introduzione

L'attuale programma di vaccinazione infantile degli Stati Uniti include dosi multiple di 17 vaccini somministrati dalla nascita fino all'età di 18 anni [1], rappresentando un aumento di quasi tre volte delle vaccinazioni rispetto al programma del 1983 [2]. Negli ultimi decenni, sono stati segnalati anche aumenti drammatici nella prevalenza e nei costi associati dei disturbi dello sviluppo neurologico (NDD), tra cui il disturbo dello spettro autistico (ASD) e il disturbo da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) [3,4]. Da tempo esiste una controversia sui collegamenti tra NDD e la ricezione di vaccinazioni [5]. I tassi di NDD sono aumentati di oltre dieci volte durante gli anni '80 [6] e uno su sei bambini statunitensi è stato diagnosticato con una disabilità dello sviluppo tra il 2009 e il 2017 [7]. Nel 2018, il 17,8% dei bambini statunitensi è stato diagnosticato con NDD [8]. Uno studio più recente basato su due milioni di bambini con assicurazione pubblica iscritti alla nascita ha riportato che all'età di otto anni circa il 24% è stato diagnosticato con uno o più NDD, più comunemente ADHD (14,5%), e i rischi erano due volte più alti per i maschi che per le femmine (30,7% contro 16,7%) [9]. Attualmente, la prevalenza di ASD è stimata in 1 su 36 bambini, o 2,8%, secondo il Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Autism and Developmental Disabilities Monitoring (ADDM) Network [10].

Le spiegazioni per l'aumento dei tassi di ASD includono una maggiore consapevolezza della diagnosi e delle sue conseguenze [11] così come l'esposizione a sostanze chimiche agricole [12]. Tuttavia, gli aumenti geograficamente diffusi di ASD e ADHD suggeriscono un ruolo per un fattore ambientale a cui sono esposti praticamente tutti i bambini.

tale fattore è la vaccinazione infantile di routine, poiché circa il 94 per cento dei bambini che frequentano la scuola negli Stati Uniti è vaccinato e solo circa il due per cento è esentato da almeno un vaccino [13]. Negli Stati Uniti si sono mantenuti alti tassi di vaccinazione sin dall'inizio degli anni '80 [14]. Sebbene si dica che la vaccinazione sia sicura ed efficace per la grande maggioranza dei bambini, una domanda legittima è se il programma ampliato potrebbe contribuire in qualche modo all'aumento dei tassi di NDD [15].

Recenti revisioni della letteratura non hanno trovato prove di un aumento dei rischi di eventi avversi a seguito di vaccinazioni di routine, tra cui convulsioni [16] e autismo [17]. Tuttavia, come osservato dall'Institute of Medicine (IOM) [18], l'impatto del programma di vaccinazione ampliato sulla salute generale dei bambini è rimasto sconosciuto. Questo fatto ha portato l'IOM a raccomandare la valutazione del programma come priorità per la ricerca e a includere l'identificazione di esiti sanitari avversi e popolazioni potenzialmente a maggior rischio di danni da vaccino. Gli studi sponsorizzati dal governo non hanno confrontato gli esiti sanitari nei bambini vaccinati rispetto a quelli completamente non vaccinati.

Questa incertezza ha portato gli autori attuali a intraprendere tale confronto, basato sulle risposte anonime delle madri a un sondaggio online [19,20] che includeva domande su esposizioni correlate alla gravidanza, storia della nascita, vaccinazioni, malattie diagnostiche dal medico, farmaci e uso di servizi sanitari. È stato ottenuto un campione di 666 bambini, di cui 261 (39%) non vaccinati. Come previsto, i vaccinati avevano significativamente meno probabilità rispetto ai non vaccinati di essere stati diagnosticati con varicella e pertosse. Avevano, tuttavia, significativamente più probabilità rispetto ai non vaccinati di essere stati diagnosticati con polmonite, otite media, allergie e NDD, definiti come aventi uno o più dei seguenti: un disturbo dell'apprendimento, ADHD o ASD (OR 3,7, 95% CI: 1,7, 7,9). I bambini parzialmente vaccinati avevano probabilità intermedie di NDD, suggerendo una dose-

relazione di risposta. La nascita pretermine è stata anche associata a NDD, come previsto. Dopo aver controllato l'interazione tra nascita pretermine e vaccinazione, i fattori che sono rimasti significativamente associati a NDD sono stati vaccinazione, razza non bianca e genere maschile. In assenza di vaccinazione, la nascita pretermine non è stata significativamente associata a NDD, mentre la nascita pretermine combinata con vaccinazione è stata associata a una probabilità sinergica di 6,6 volte maggiore di NDD (95% CI: 2,8, 15,5).

Un altro studio recente ha confrontato gli esiti sanitari tra bambini statunitensi vaccinati e non vaccinati nati tra il 2005 e il 2015, sulla base di cartelle cliniche di tre studi medici. La vaccinazione prima dei 12 mesi di età è stata significativamente associata a ritardi nello sviluppo (OR 2,18, 95% CI: 1,47, 3,24). L'estensione del tempo per una diagnosi da 3 anni a più di 5 anni di età ha aumentato le probabilità di ritardo nello sviluppo [21]. La vaccinazione prima di 1 anno di età è stata anche associata a maggiori probabilità di asma (OR 4,49, 95% CI: 2,04, 9,88) e infezioni dell'orecchio (OR 2,13, 95% CI: 1,63, 2,78). In uno studio di follow-up basato sui dati di un sondaggio condotto tra gli intervistati associati a tre diverse pratiche mediche, i bambini vaccinati avevano significativamente più probabilità rispetto ai non vaccinati di essere stati diagnosticati con autismo (OR 5,03, 95% CI: 1,64, 15,5) e ADHD (OR 20,8, 95% CI: 4,74, 91,2). I bambini vaccinati, allattati con il biberon e partoriti con taglio cesareo avevano i tassi complessivi più elevati di esiti negativi sulla salute [22]. Altri studi che confrontavano gli esiti sulla salute nei bambini e negli adulti vaccinati e non vaccinati sono stati recentemente esaminati [23].

L'obiettivo del presente studio era determinare l'associazione tra vaccinazione e NDD nei bambini di 9 anni iscritti al programma Medicaid della Florida durante gli anni tra il 1999 e il 2011. Gli obiettivi specifici erano determinare

se: 1) la vaccinazione è associata a disturbi dello spettro autistico (ASD), sindrome ipercinetica, epilessia o convulsioni, disturbi dell'apprendimento, encefalopatia e disturbi da tic; 2) la vaccinazione associata a parto pretermine aumenta le probabilità di NDD rispetto al parto pretermine senza vaccinazione; e 3) un numero crescente di visite per vaccinazioni è associato a un aumento dei rischi di ASD.

Metodi

Disegni di studio

La ricerca ha impiegato due diversi modelli di studio osservazionale: un modello di studio trasversale per gli obiettivi 1 e 2 e un modello di studio di coorte retrospettivo per l'obiettivo 3. Il modello trasversale ha confrontato i registri Medicaid della Florida di bambini vaccinati di 9 anni (vale a dire, registri contenenti qualsiasi codice associato alla vaccinazione, inclusi codici diagnostici ICD-9, codici procedurali CPT o codici NDC dei farmaci) con quelli di bambini non vaccinati per testare differenze significative nelle probabilità di diagnosi di NDD. L'obiettivo 3 ha utilizzato un modello di coorte retrospettivo per rilevare i rischi relativi di diagnosi di ASD associati a diversi livelli di esposizione alle vaccinazioni.

Definizioni e misure delle variabili di studio

I codici utilizzati per definire le variabili dello studio elencate nella Tabella 1 comprendevano i codici CPT (Current Procedural Terminology), i codici ICD-9 (International Classification of Diseases) e i codici NDC (National Drug Codes).

Bambini nati a termine e prematuri iscritti al programma Medicaid

Un bambino iscritto al programma Medicaid della Florida alla nascita è stato identificato da almeno un codice CM (Clinical Modification) ICD-9 per nascita viva. Ad esempio, V30.00 è il codice per "singolo nato vivo in ospedale senza taglio cesareo". La nascita pretermine, definita come età gestazionale < 37 settimane, è identificata da almeno uno dei codici ICD-9 per questa condizione. Ad esempio, il numero ICD-9 765 è il codice per "Disturbi correlati a gestazione breve e basso peso alla nascita".

Esposizioni – Quantificazione dello stato vaccinale

I bambini vaccinati sono definiti come coloro che hanno una visita sanitaria con uno o più codici correlati alla vaccinazione annotati nei loro registri di richiesta Medicaid. Non erano disponibili dati a livello individuale sui numeri di vaccini specifici. Una visita con vaccinazione è una richiesta di fatturazione con almeno un codice correlato alla vaccinazione registrato nella cartella clinica di un paziente in un dato giorno. Le vaccinazioni somministrate a neonati e bambini nel programma Medicaid della Florida sono identificate dai codici CPT, ICD-9 CM o NDC utilizzati dai fornitori per la fatturazione e il rimborso. Ad esempio, il codice CPT 90708 è il codice di fatturazione per "somministrazione del vaccino contro il virus del morbillo e della rosolia, vivo, per uso sottocutaneo". I codici correlati alla vaccinazione sono stati utilizzati per identificare i bambini vaccinati e non vaccinati per tutti e tre gli obiettivi dello studio. In totale, 326 codici CPT, ICD-9 e NDC correlati alla vaccinazione potevano essere utilizzati dai fornitori per la fatturazione e il rimborso. L'elenco completo dei codici è stato utilizzato per classificare correttamente i bambini come vaccinati o meno e per ridurre la classificazione errata. Per lo screening dei dati sono stati utilizzati tutti i possibili codici di vaccinazione, compresi quelli per i vaccini somministrati solo agli adulti e utilizzati per le malattie tropicali. I bambini non vaccinati sono definiti

come quelli senza registrazioni di reclami per visite contenenti un codice correlato alla vaccinazione. Per un elenco completo dei codici correlati alla vaccinazione, vedere l'Appendice A.

Risultati – Diagnosi neuroevolutive

Un bambino con un disturbo neuroevolutivo (NDD) viene identificato tramite una o più delle seguenti diagnosi: disturbo dello spettro autistico (ASD), sindrome ipercinetica dell'infanzia, epilessia o convulsioni, disturbi dell'apprendimento, encefalopatia e disturbi da tic. Il disturbo dell'apprendimento viene identificato tramite l'uso di servizi di logopedia e linguaggio, come indicato dall'inclusione del codice V57.3 nei registri delle richieste di risarcimento dell'individuo. I codici diagnostici ICD-9-CM per ciascun tipo di condizione sono elencati nella Tabella 1.

Fonte dei dati e database analitico

I dati utilizzati nello studio sono stati ottenuti da DEVEXI, una piattaforma di ricerca medica e sanitaria integrata per la generazione di studi epidemiologici [24]. I dati a livello individuale includono registri delle procedure Medicaid della Florida, farmaci, codici di diagnosi, dati demografici, richieste di rimborso mediche e odontoiatriche, costi per tutte le procedure, trattamenti e farmaci. I dati a livello di visita includono Current Procedural Terminology (CPT), International Classification of Diseases (ICD-9) e National Drug Codes (NDC).

Il Medicaid della Florida è la quarta popolazione Medicaid più grande della nazione. Nel 2019, circa 4 milioni di flordiani erano iscritti al Medicaid, che includeva il 63 per cento dei parti e il 47 per cento dei bambini nello Stato [25]. Il dataset integrato di richieste Medicaid della Florida di DEVEXI include tutti gli individui iscritti al Medicaid della Florida durante il periodo di 22 anni dal 1° luglio 1990 al 30 giugno 2012.

Variables	Codes (ICD-9)
Live Births	V30, V30.00, V30.01, V31, V31.0, V31.1, V31.2, V33, V33.0, V33.00, V33.01, V33.1, V33.2, V34, V34.00, V34.01, V35.0, V35.1, V35.2, V36, V37, V37.0, V37.00, V37.01, V37.1, V37.2, V39, V39.0, V39.1, V39.2
Preterm Births	765.0 and 765.1 (truncated), 765.21, 765.22, 765.23, 765.24, 765.25, 765.26, 765.27, 765.28
Exposures	Codes (CPT, ICD-9 and NDC)
Vaccination-related Services	117 CPT codes, 18 ICD-9 codes, and 191 NDC codes (See Appendix A)
Outcomes	Codes (ICD-9)
Autism Spectrum Disorder and Related Pervasive Developmental Disorders	299, 299.0, 299.00, 299.01, 299.1, 299.10, 299.11, 299.8, 299.80, 299.81, 299.9, 299.90, 299.91
Hyperkinetic Syndrome of Childhood	314, 314.0, 314.00, 314.01, 314.1, 314.2, 314.8, 314.9
Epilepsy and Seizures	345, 345.0, 345.00, 345.01, 345.1, 345.10, 345.11, 345.2, 345.3, 345.4, 345.40, 345.41, 345.5, 345.50, 345.51, 345.6, 345.60, 345.61, 345.7, 345.70, 345.71, 345.8, 345.80, 345.81, 345.9, 345.90, 345.91, 780.39
Learning Disorders	V57.3 (speech and language therapy)
Encephalopathy	348.3, 348.30, 348.31, 348.39, 768.7, 768.70, 768.71, 768.72, 768.73
Tic Disorders	307.2, 307.20, 307.21, 307.22, 307.23

Tabella 1. Codici identificativi dello stato di nascita, dell'esposizione e dell'esito.

Gli individui nel database non possono essere identificati personalmente e sono rappresentati da un codice alfanumerico univoco per tracciare e collegare i record tra provider e database. L'identificatore univoco consente di collegare i dati dello stesso individuo tra più visite e più provider, di integrarli e integrarli con altri dati e di raggrupparli per generare nuovi studi. Questo identificatore consente la non duplicazione e impedisce il conteggio multiplo di un individuo se l'individuo ha una condizione specifica ma ha più codici diagnostici.

La piattaforma DEVEXI è conforme all'Health Insurance Portability and Accountability Act del 1996 (HIPAA) ed è certificata come conforme ai requisiti di de-identificazione dei dati per le informazioni sanitarie protette. È inoltre certificata da Westat come conforme alle linee guida del governo degli Stati Uniti per la de-identificazione dei dati, la sicurezza dei dati e la protezione dei dati, ed è alimentata da Amazon Redshift per eseguire query analitiche complesse nel cloud. Il processo di de-identificazione dei dati è conforme al documento dell'Office for Civil Rights (OCR) del 2012 [26]. L'OCR raccomanda la rimozione di

18 tipi di identificatori dei pazienti; questi includono nomi, posizioni geografiche specifiche, date pertinenti, numeri di telefono, identificatori di veicoli, numeri di fax, identificatori di dispositivi, indirizzi e-mail, localizzatori di risorse universali Web, numeri di previdenza sociale, indirizzi IP (Internet Protocol), numeri di cartelle cliniche, identificatori biometrici, numeri di beneficiari del piano sanitario, fotografie a pieno volto, numeri di conto, altri numeri identificativi e numeri di certificato/licenza. La ricerca riportata in questo documento si basava sui dati delle richieste Medicaid, condotta in conformità con tutte le linee guida e le normative pertinenti e non era richiesta l'approvazione del comitato di revisione istituzionale e/o del comitato di licenza o il consenso informato.

Ulteriori informazioni sulla creazione delle variabili di studio sono contenute nelle seguenti appendici e includono la riproducibilità dei dati Medicaid della Florida (Appendice B), i passaggi per la generazione di coorti (Appendice C), la funzionalità di sequenziamento degli eventi (Appendice D), le tendenze vaccinali della Florida (Appendice E), l'identificazione dell'autismo (Appendice

F), codici di non vaccinazione (Appendice G) e informazioni sui componenti del vaccino (Appendice H).

Studia lo sviluppo e la descrizione della popolazione

I passaggi intrapresi per costruire il programma Florida Child Medicaid

database sono mostrati nella Figura 1. I bambini nello studio sono nati tra il 1° gennaio 1999 e il 31 dicembre 2002 e sono stati iscritti al Medicaid della Florida dalla nascita per 9 anni (fino al 31 dicembre 2011). La selezione dell'età di 9 anni è paragonabile all'uso da parte del CDC di bambini di 8 anni per monitorare la prevalenza di ASD [10].

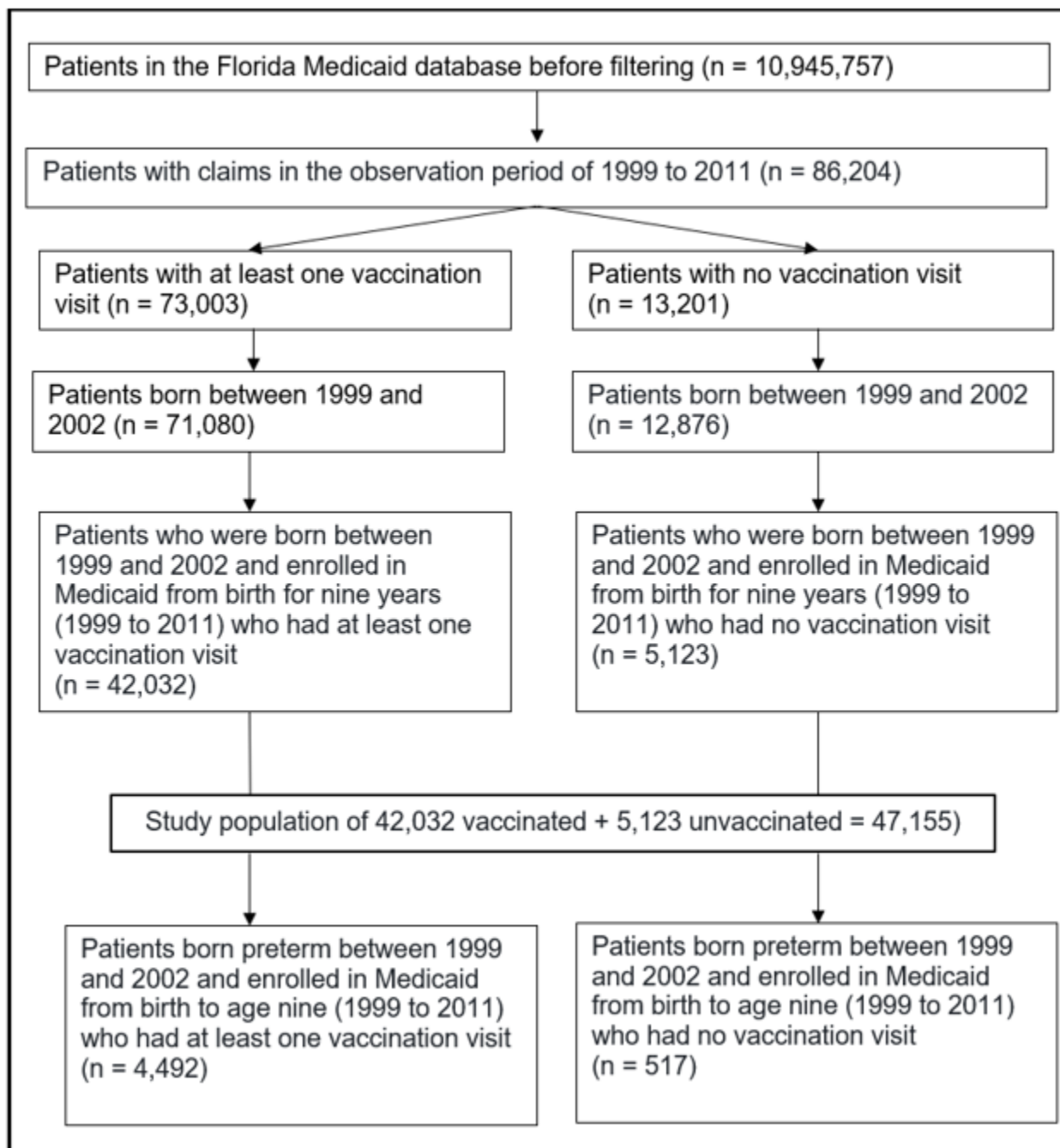


Figura 1. Passaggi per generare la popolazione dello studio.

La figura 1 mostra che 47.155 bambini (a termine e prematuri) sono stati completamente iscritti a Medicaid per 9 anni, secondo i dati delle richieste Medicaid della Florida. Di questi, 42.032 bambini (89,1%) avevano registrazioni di richieste che mostravano uno o più incontri che coinvolgevano la vaccinazione (procedurale, diagnostica o codice farmacologico) entro i 9 anni di età. Per 5.123 bambini (10,9%) non c'erano

reclami con codici riguardanti incontri che coinvolgono la vaccinazione. All'interno della popolazione dello studio, 5.009 (10,6%) bambini sono nati pretermine.

Le tabelle 2-5 mostrano le caratteristiche demografiche dei gruppi di bambini nello studio. Le caratteristiche includono lo stato di nascita (a termine e pretermine), lo stato vaccinale, la razza e il genere.

Birth Years	All Medicaid Children	Vaccinated Children	Unvaccinated Children
1999	12,138	10,764 (88.7%)	1,374 (11.3%)
2000	11,445	10,154 (88.7%)	1,291 (11.3%)
2001	11,520	10,270 (89.1%)	1,250 (10.9%)
2002	12,052	10,844 (90.0%)	1,208 (10.0%)
Total	47,155	42,032 (89.1%)	5,123 (10.9%)

Tabella 2. Stato vaccinale per anno di nascita dei bambini Medicaid della Florida nati tra il 1999 e il 2002 e continuativamente

Iscrizione dalla nascita fino all'età di 9 anni.

Study Population	All	Male*	Female*
All Groups	47,155 (100%)	24,846 (52.9%)	22,031 (46.7%)
Vaccinated	42,032 (89.1%)	22,194 (52.8%)	19,599 (46.6%)
Unvaccinated	5,123 (10.9%)	2,652 (51.8%)	2,432 (47.5%)
African American	18,499 (39.2%)	9,196 (49.7%)	9,303 (50.3%)
Vaccinated	15,581 (84.2%)	7,733 (49.6%)	7,848 (50.4%)
Unvaccinated	2,918 (15.8%)	1,463 (50.1%)	1,455 (49.9%)
European American	10,346 (22%)	5,369 (51.9%)	4,977 (48.1%)
Vaccinated	9,751 (94.2%)	5,083 (52.1%)	4,668 (47.9%)
Unvaccinated	594 (5.7%)	285 (48%)	309 (52%)
Hispanic	9,351 (19.8%)	4,828 (51.6%)	4,523 (49.4%)
Vaccinated	8,646 (92.5%)	4,474 (51.7%)	4,172 (49.3%)
Unvaccinated	705 (7.5%)	354 (50.2%)	351 (49.8%)
Unknown	8,681 (18.4%)	5,454 (62.8%)	3,228 (37.2%)
Vaccinated	7,814 (90%)	4,903 (62.7%)	2,911 (37.3%)
Unvaccinated	867 (10%)	550 (63.4%)	317 (36.6%)

Tabella 3. Stato vaccinale della popolazione dello studio per genere e razza. Nota: c'erano 278 bambini (0,6%) con un genere e/o razza diversa dalle categorie elencate. *I numeri di maschi e femmine sono stati derivati dai numeri nelle categorie di razza per genere riportate nella stessa tabella.

Study Population	All	Male*	Female*
All Groups	5,009 (100%)	2,630 (52.5%)	2,356 (47.0%)
Vaccinated	4,492 (89.7%)	2,369 (52.7%)	2,102 (47.3%)
Unvaccinated	517 (10.3%)	261 (50.5%)	254 (49.5%)
African American	2,012 (40.2%)	956 (47.5%)	1,056 (52.5%)
Vaccinated	1,713 (85.1%)	809 (47.2%)	904 (52.8%)
Unvaccinated	299 (14.9%)	147 (49.2%)	152 (50.8%)
Unknown Race	1,405 (28.1%)	841 (60%)	564 (40%)
Vaccinated	1,283 (91.3%)	770 (60%)	513 (40%)
Unvaccinated	122 (8.7%)	71 (58.2%)	51 (41.8%)
European American	896 (17.9%)	476 (53.1%)	420 (46.9%)
Vaccinated	857 (95.6%)	459 (53.6%)	398 (46.4%)
Unvaccinated	39 (4.4%)	17 (43.6%)	22 (56.4%)
Hispanic	673 (13.4%)	357 (53%)	316 (47%)
Vaccinated	618 (91.8%)	331 (53.6%)	287 (46.4%)
Unvaccinated	55 (8.2%)	26 (47.3%)	29 (52.7%)

Tabella 4. Popolazione dello studio sulla nascita pretermine per stato vaccinale, genere e razza. Nota: c'erano 23 bambini (0,5%) con un genere e/o una razza diversi dalle categorie elencate. *I numeri di maschi e femmine sono stati derivati dai numeri nel categorie di razza per genere riportate nella stessa tabella.

La Tabella 2 mostra che c'era pochissima variabilità per anno di nascita nello stato vaccinale, come rilevato utilizzando i dati delle richieste Medicaid della Florida. La percentuale complessiva di bambini di 9 anni non vaccinati tra il programma del 1999 e del 2011 era del 10,9% e variava dal 10,0 all'11,3% all'anno.

La Tabella 3 mostra i dati demografici della popolazione dello studio in relazione allo stato vaccinale, al genere e alla razza. Nel complesso, il gruppo di studio includeva una percentuale maggiore di maschi (53%) rispetto alle femmine (47%) e gli afroamericani costituivano il gruppo razziale principale (39%) nello studio, nonché la percentuale più alta di bambini non vaccinati (15,8%).

Le tabelle 4 e 5 mostrano le caratteristiche demografiche dei bambini pretermine e a termine nella popolazione dello studio in base a razza, sesso e stato vaccinale. Il gruppo più numeroso di nascite premature era afroamericano (40%) (tabella 4), in linea con la percentuale di afroamericani nella popolazione dello studio. Gli afroamericani comprendevano anche il gruppo più numeroso di bambini non vaccinati (tabella 5).

Le tabelle 4 e 5 non mostrano praticamente alcuna differenza demografica tra bambini prematuri e a termine per quanto riguarda lo stato vaccinale, il genere o la razza. Quasi il 90% dei bambini prematuri e a termine è stato vaccinato, la percentuale di maschi era leggermente superiore a quella delle femmine (53%) e il gruppo razziale/etnico più numeroso era afroamericano (circa il 40%).

Study Population	All	Male*	Female*
All Groups	42,146 (100%)	22,216 (52.7%)	19,675 (47.3%)
Vaccinated	37,540 (89.1%)	19,825 (52.8%)	17,497 (47.2%)
Unvaccinated	4,606 (10.9%)	2,391 (51.9%)	2,178 (48.1%)
African American	16,487 (39.1%)	8,240 (50.0%)	8,247 (50.0%)
Vaccinated	13,868 (84.1%)	6,924 (49.9%)	6,944 (50.1%)
Unvaccinated	2,619 (15.9%)	1,316 (50.2%)	1,303 (49.8%)
European American	9,450 (22.4%)	4,893 (51.8%)	4,557 (48.2%)
Vaccinated	8,894 (94.1%)	4,624 (52.0%)	4,270 (48.0%)
Unvaccinated	555 (5.9%)	268 (48.3%)	287 (51.7%)
Hispanic	8,678 (20.6%)	4,471 (51.5%)	4,207 (48.5%)
Vaccinated	8,028 (92.5%)	4,143 (51.6%)	3,885 (48.4%)
Unvaccinated	650 (7.5%)	328 (50.5%)	322 (49.5%)
Unknown Race	7,276 (17.3%)	4,613 (63.4%)	2,663 (36.6%)
Vaccinated	6,531 (89.8%)	4,133 (63.3%)	2,398 (36.7%)
Unvaccinated	745 (10.2%)	524 (70.3%)	221 (29.7%)

Tabella 5. Popolazione dello studio di nascita a termine per stato vaccinale, genere e razza. Nota: c'erano 255 bambini (0,6%) con un genere e/o una razza diversi dalle categorie elencate. *I numeri di maschi e femmine sono stati derivati dai numeri in le categorie di razza per genere riportate nella stessa tabella.

La distribuzione di vari NDD tra tutti i bambini iscritti a Medicaid e tra i bambini nati pretermine e a termine è mostrata nella Tabella 6. I dati mostrano che una quota sproporzionata del carico complessivo di NDD è sopportata dai bambini nati pretermine. Nel complesso, il 2,6% di tutti i bambini Medicaid della Florida erano

diagnosticati con ASD rispetto al 4,4% tra i nati pretermine. Un modello simile di aumento del carico nella proporzione di bambini pretermine rispetto ai bambini nati a termine si riscontra in altri NDD, con differenze che vanno dal 29% in più nei bambini pretermine per la sindrome ipercinetica al 210% in più per l'encefalopatia.

NDD Prevalence	All Children	Full-Term Children	Preterm Children
ASD	2.6%	2.4%	4.4%
Hyperkinetic Syndrome	19.7%	19.1%	24.7%
Epilepsy or Seizures	7.5%	6.5%	16.2%
Learning Disorders	2.6%	2.3%	4.9%
Encephalopathy	2.4%	1.9%	5.9%
Tic Disorders	0.7%	0.6%	0.9%

Tabella 6. Differenze percentuali nei disturbi non-natali (NDD) nei bambini nati a termine e pretermine.

Analisi statistica

Per gli obiettivi specifici 1 e 2, le associazioni tra vaccinazione (vale a dire visite che includevano la vaccinazione) e NDD sono state testate per la significatività utilizzando odds ratio di prevalenza e IC al 95%. Gli odds ratio descrivono la forza dell'associazione tra due variabili categoriali misurate simultaneamente in uno studio trasversale. Un odds ratio di 1,0 significa che le probabilità che si verifichi un evento, ad esempio essere diagnosticati con ASD, sono le stesse per il gruppo vaccinato (esposto) e il gruppo non vaccinato (non esposto); ovvero, non c'è alcuna associazione tra vaccinazione e ASD. Tuttavia, un odds ratio di 2,7 significa che le probabilità di essere diagnosticati con ASD sono 2,7 volte più alte nel gruppo vaccinato rispetto al gruppo non vaccinato. Inoltre, sono stati calcolati i punteggi z. Un punteggio z descrive quanto un valore (come un odds ratio) è lontano dalla media. Un punteggio z di 0 significa che è sulla media. In una curva di distribuzione normale, un punteggio z di 1 significa che il 68% dei dati rientra in 1 deviazione standard; un punteggio di 2 significa che il 95% rientra in 2 deviazioni standard e un punteggio di 3 significa che il 99,7% rientra in 3 deviazioni standard dalla media. I punteggi Z superiori a 3,0 sono altamente insoliti.

Per l'obiettivo 3, l'associazione tra vaccinazione (in base a diversi livelli di visite sanitarie che includevano vaccinazioni) e ASD è stata testata in uno studio di coorte retrospettivo. I rischi relativi (RR) di ASD sono stati calcolati utilizzando test del chi-quadrato corretti da Yates, per compensare le deviazioni dalla distribuzione di probabilità teorica, con conseguente stima più piccola ma più conservativa per i seguenti livelli di confronto: 1) una visita di vaccinazione rispetto a nessuna visita di vaccinazione; 2) 1-4 visite di vaccinazione (il numero modale nella popolazione dello studio) rispetto a nessuna visita di vaccinazione; 3) 5 o più visite rispetto a nessuna visita di vaccinazione; 4) 11 o più visite (il numero mediano di visite con vaccinazione nella

popolazione generale di Medicaid), rispetto a una visita; e 5) 11 o più visite rispetto a nessuna visita di vaccinazione.

Poiché il 17 per cento dei bambini non aveva una visita ambulatoriale che includesse codici di fatturazione correlati alla vaccinazione entro i 2 anni di età, è stato deciso di aumentare l'intervallo di età della vaccinazione a 5 anni, il che ha abbassato la percentuale di bambini senza alcuna registrazione di vaccinazione all'11 per cento. Pertanto, le registrazioni dei bambini dalla nascita all'età di 5 anni (60 mesi) sono state estratte per registrare il numero di visite con vaccinazioni e di quelle di età compresa tra 5 e 9 anni (48 mesi) per una diagnosi di ASD. La sequenza di vaccinazione e ASD era tale che la vaccinazione doveva avvenire almeno un giorno prima della diagnosi di ASD e la diagnosi doveva essere compresa tra 5 e 9 anni. Questo intervallo di tempo è stato impostato per determinare l'associazione tra visite con vaccinazioni dalla nascita all'età di 5 anni e successive diagnosi di ASD.

Risultati

Obiettivo specifico 1: "Verificare l'ipotesi che la vaccinazione sia associata a maggiori probabilità di specifici NDD (ad esempio, ASD, ipercinetici sindrome, epilessia o convulsioni, difficoltà di apprendimento, encefalopatia e disturbi da tic)."

Le probabilità di essere diagnosticati con queste NDD erano significativamente più alte per i bambini vaccinati rispetto ai non vaccinati (Tabella 7). Nel complesso, il 27,8% dei bambini vaccinati rispetto all'11% dei bambini non vaccinati era stato diagnosticato con almeno una NDD (OR 3,12, 95% CI: 2,85, 3,41; $p < 0,0001$). Gli odds ratio di prevalenza per gli esiti variavano da 2,7 a 6,8, indicando differenze significative nella probabilità di essere diagnosticati con una NDD tra bambini vaccinati e non vaccinati. I punteggi z variavano da 4,4 a 24,7 deviazioni standard dalla media, indicando anche grandi differenze negli esiti per i due

gruppi di bambini. La figura 2 illustra i rapporti di probabilità delle malattie non trasmissibili in base allo stato vaccinale nei bambini Medicaid di 9 anni.

Diagnosis	Vaccinated (42,032)	Unvaccinated (5,123)	Prevalence Odds Ratio (95% CI)	Z-score	p-value
ASD					
Yes	1,179 (2.8%)	54 (1.1%)	2.70 (2.06-3.56)	7.12	<0.0001
No	40,853 (97.2%)	5,069 (98.9%)			
Hyperkinetic Syndrome					
Yes	8,853 (21.1%)	444 (8.7%)	2.81 (2.54-3.11)	20.24	<0.0001
No	33,179 (78.9%)	4,679 (91.3%)			
Epilepsy or Seizures					
Yes	3,430 (8.2%)	126 (2.5%)	3.52 (2.94-4.22)	13.70	<0.0001
No	38,602 (91.8%)	4,997 (97.5%)			
Learning Disorders					
Yes	1,199 (2.9%)	22 (0.4%)	6.81 (4.46-10.39)	8.89	<0.0001
No	40,833 (97.1%)	5,101 (99.6%)			
Encephalopathy					
Yes	1,084 (2.6%)	26 (0.5%)	5.19 (3.51-7.67)	8.27	<0.0001
No	40,948 (97.4%)	5,097 (99.5%)			
Tic Disorders					
Yes	306 (0.7%)	6 (0.1%)	6.25 (2.79-14.04)	4.44	<0.0001
No	41,726 (99.3%)	5,117 (99.9%)			
At least one of the listed NDDs					
Yes	11,697 (27.8%)	564 (11.0%)	3.12 (2.85-3.41)	24.74	<0.0001
No	30,335 (72.2%)	4,559 (89.0%)			

Tabella 7. Risultati sanitari NDD in base allo stato vaccinale nei bambini di nove anni.

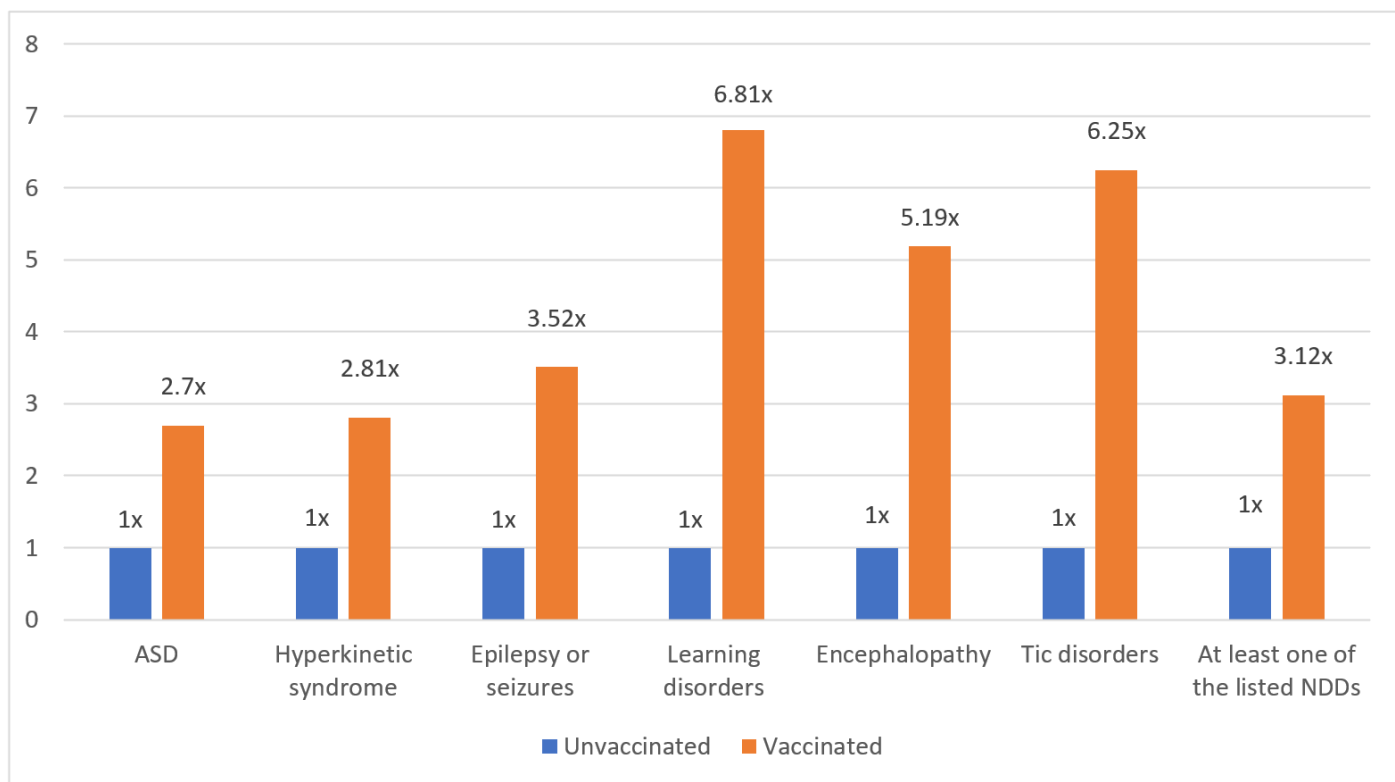


Figura 2. Rapporti di probabilità di malattie non trasmissibili in base allo stato vaccinale nei bambini Medicaid di 9 anni.

Obiettivo specifico 2: “Testare l’ipotesi che la nascita pretermine combinata con la vaccinazione sia associata a maggiori probabilità di NDD rispetto alla nascita pretermine senza vaccinazione”.

Tra i 5.009 bambini nati pretermine, 4.492 (89,7%) erano vaccinati e 517 (10,3%) non erano vaccinati. La Tabella 8 indica che le probabilità di essere diagnosticati con tutti tranne uno degli NDD (disturbi da tic) erano significativamente più alte per i bambini nati pretermine e vaccinati rispetto a quelli nati pretermine e non vaccinati. Infatti, nessun neonato pretermine non vaccinato è stato successivamente diagnosticato con un disturbo da tic. Tra i bambini nati pretermine, quelli che erano stati vaccinati avevano probabilità significativamente più alte di essere diagnosticati con NDD rispetto ai non vaccinati: ASD

(OR 3,14, 95% CI: 1,54, 6,39), sindrome ipercinetica (OR 3,0, 95% CI: 2,25, 3,99), epilessia o convulsioni (OR 4,17, 95% CI: 2,77, 6,28), disturbi dell'apprendimento (OR 9,84, 95% CI: 3,14, 30,84) ed encefalopatia (OR 7,12, 95% CI: 2,93, 17,31). Nel complesso, tra i bambini nati pretermine, i bambini vaccinati avevano oltre tre volte più probabilità di essere stati diagnosticati con almeno un NDD rispetto ai non vaccinati (39,9% vs. 15,7%, $p < 0,0001$; OR 3,58, 95% CI: 2,80, 4,57). I rapporti di probabilità di prevalenza hanno indicato differenze altamente significative nella probabilità di diagnosi di NDD tra bambini nati pretermine e vaccinati rispetto a quelli nati pretermine e non vaccinati. La Figura 3 illustra i rapporti di probabilità di NDD in base allo stato vaccinale nei bambini Medicaid di 9 anni nati pretermine.

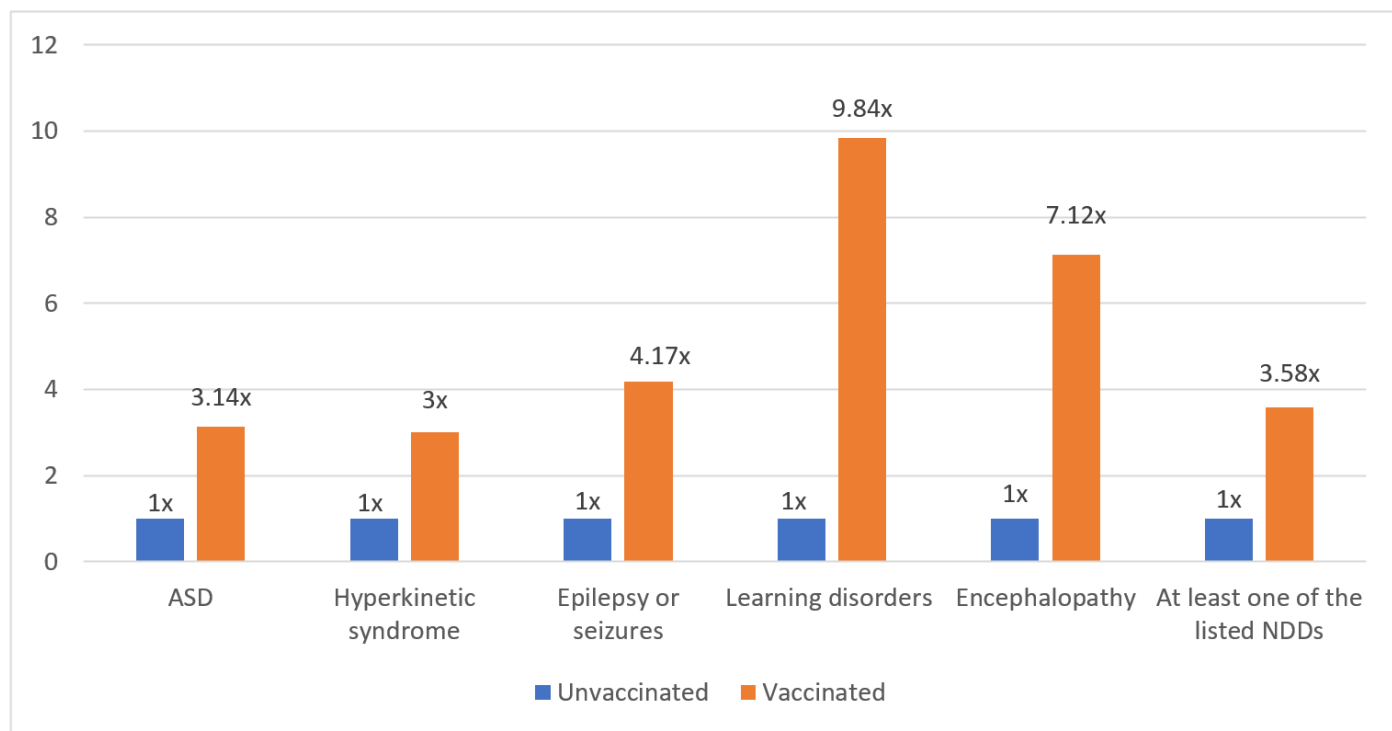


Figura 3. Rapporti di probabilità di malattie non trasmissibili (NDD) in base allo stato vaccinale nei bambini Medicaid di 9 anni nati pretermine.

Diagnosis	Vaccinated (4,492)	Unvaccinated (517)	Prevalence Odds Ratio (95% CI)	Z-score	p-value
ASD					
Yes	211 (4.7%)	8 (1.5%)	3.14 (1.54-6.39)	3.15	0.0017
No	4,281 (95.3%)	509 (98.5%)			
Hyperkinetic Syndrome					
Yes	1,182 (26.3%)	55 (10.6%)	3.00 (2.25-3.99)	7.49	<0.0001
No	3,310 (73.7%)	462 (89.4%)			
Epilepsy or Seizures					
Yes	786 (17.5%)	25 (4.8%)	4.17 (2.77-6.28)	6.84	<0.0001
No	3,706 (82.5%)	492 (95.2%)			
Learning Disorders					
Yes	244 (5.4%)	3 (0.6%)	9.84 (3.14-30.84)	3.92	0.0001
No	4,248 (94.6%)	514 (99.4%)			
Encephalopathy					
Yes	292 (6.5%)	5 (1.0%)	7.12 (2.93-17.31)	4.32	<0.0001
No	4,200 (93.5%)	512 (99.0%)			
Tic Disorders					
Yes	43 (1.0%)	0 (0%)	10.12 (0.62-164.6)	1.63	0.1039
No	4,449 (99.0%)	517 (100%)			
At least one of the listed NDDs					
Yes	1,794 (39.9%)	81 (15.7%)	3.58 (2.80-4.57)	10.22	<0.0001
No	2,698 (60.1%)	436 (84.3%)			

Tabella 8. NDD in base allo stato vaccinale nei bambini di nove anni nati pretermine.

Diagnosis	Unvaccinated Preterm (517)	Unvaccinated Term (4,606)	Prevalence Odds Ratio (95% CI)	Z-score	p-value
ASD					
Yes	8 (1.5%)	46 (1%)	1.56 (0.73-3.32)	1.15	0.2505
No	509 (98.5%)	4,560 (99%)			
Hyperkinetic Syndrome					
Yes	55 (10.6%)	389 (8.4%)	1.29 (0.96-1.74)	1.68	0.0937
No	462 (89.4%)	4,217 (91.6%)			
Epilepsy or Seizures					
Yes	25 (4.8%)	101 (2.2%)	2.27 (1.45-3.55)	3.58	0.0003
No	492 (95.2%)	4,505 (97.8%)			
Learning Disorders					
Yes	3 (0.6%)	19 (0.4%)	1.41 (0.42-4.78)	0.55	0.5820
No	514 (99.4%)	4,587 (99.6%)			
Encephalopathy					
Yes	5 (1%)	21 (0.5%)	2.13 (0.80-5.68)	1.52	0.1298
No	512 (99%)	4,585 (99.5%)			
Tic Disorders					
Yes	0 (0%)	6 (0.1%)	0.68 (0.04-12.16)	0.26	0.7958
No	517 (100%)	4,600 (99.9%)			
At least one of the listed NDDs					
Yes	81 (15.7%)	483 (10.5%)	1.58 (1.24-2.00)	3.75	0.0002
No	436 (84.3%)	4123 (89.5%)			

Tabella 9. NDD nei bambini di nove anni non vaccinati nati pretermine rispetto a quelli nati a termine.

Al contrario, come mostrato nella Tabella 9, a parte una differenza significativa nell'epilessia o nelle crisi convulsive (4,8% vs. 2,2%, p = 0,0003; OR 2,27, 95% CI: 1,45, 3,55),

le differenze nelle NDD tra bambini prematuri non vaccinati e bambini nati a termine non vaccinati erano minori e non statisticamente significative: ASD

(1,5% vs. 1%, $p = 0,2505$; OR 1,56, 95% CI: 0,73, 3,32), sindrome ipercinetica (10% vs. 8,4%, $p = 0,0937$; OR 1,29, 95% CI: 0,96, 1,74), disturbi dell'apprendimento (0,6% vs. 0,4%, $p = 0,5820$; OR 1,41, 95% CI: 0,42, 4,79), encefalopatia (1% vs. 0,5%, $p = 0,1298$; OR 2,13, 95% CI: 0,80, 5,68) e disturbi da tic (0% vs. 0,1%, $p = 0,7958$; OR 0,68, 95% CI: 0,04, 12,16). In sintesi, mentre i bambini nati pretermine e vaccinati avevano maggiori probabilità di essere diagnosticati con NDD rispetto a quelli non vaccinati, i bambini nati pretermine e non vaccinati presentavano in genere differenze minori e non significative nelle NDD rispetto ai bambini non vaccinati nati a termine.

Obiettivo specifico 3: “Testare l’ipotesi che un numero crescente di visite vaccinali sia associato a un aumento dei rischi di ASD”.

Un totale di 41.033 bambini hanno avuto una o più visite con vaccinazioni entro i 5 anni di età. I numeri di bambini con diversi livelli di visite vaccinali entro i 5 anni di età sono mostrati nella Tabella 10. Tra 6.040 e 6.057 bambini di 5 anni sono stati classificati come non vaccinati. La Figura 4 illustra l'associazione tra un numero crescente di visite vaccinali e la diagnosi di ASD.

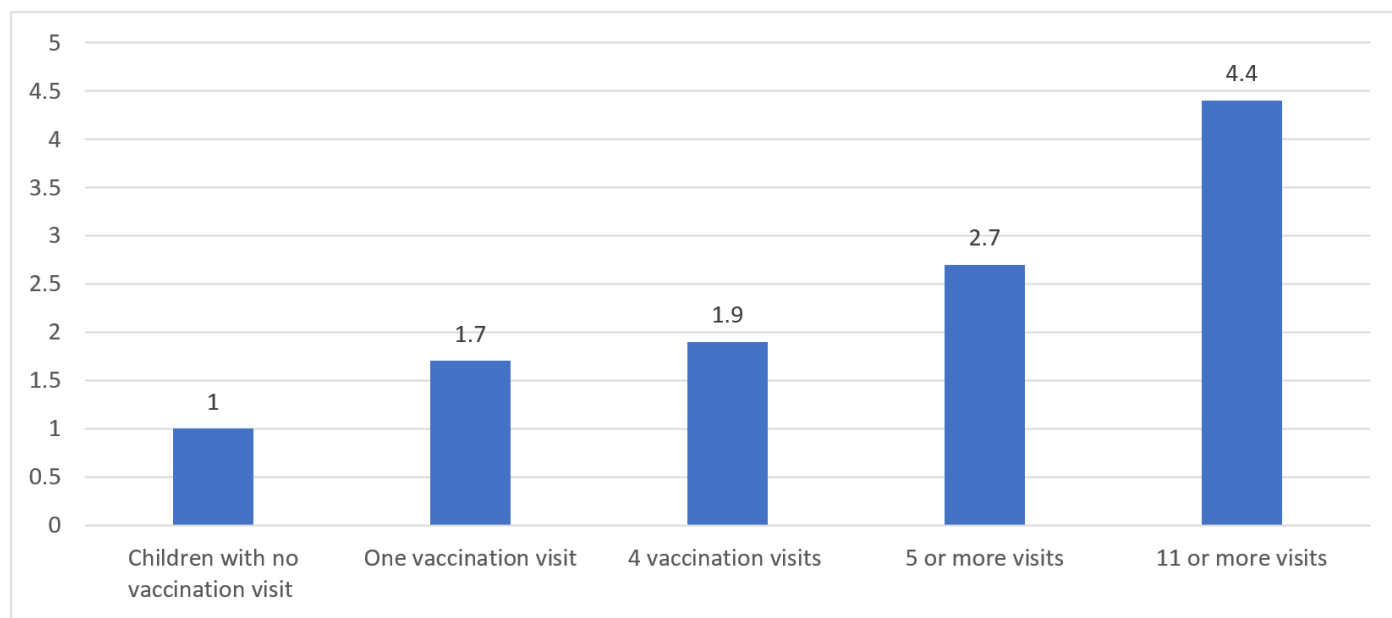


Figura 4. Rischi relativi della diagnosi di ASD e aumento del numero di visite che includevano vaccinazioni.

Primo confronto: i bambini sottoposti a una sola visita che includeva vaccinazioni (N=6.816) avevano 1,7 volte più probabilità di ricevere una diagnosi di ASD rispetto ai bambini non vaccinati (N=6.043) (1,5% contro 0,9%, $p = 0,0019$; IC 95%: 1,21, 2,35) (Tabella 10). L'età media alla visita era di un anno e due settimane e l'età media della diagnosi di ASD era di 6 anni e 5,3 mesi.

Secondo confronto: Bambini con vaccinazione 1-4

visite (50,5% dei vaccinati, N=20.727) avevano 1,9 volte più probabilità di essere stati diagnosticati con ASD rispetto ai non vaccinati (1,7% vs 0,9%, $p < 0,0001$; IC 95%: 1,46, 2,59).

Terzo confronto: i bambini con 5 o più visite vaccinali (49,5% dei vaccinati, N=20.306) avevano 2,7 volte più probabilità di ricevere una diagnosi di ASD rispetto ai non vaccinati (2,4% contro 0,9%, $p < 0,0001$; IC al 95%: 2,07, 3,64).

Quarto confronto: i bambini con 11 o più visite (1,8% dei bambini vaccinati, N=738) avevano 2,8 volte più probabilità di essere stati diagnosticati con ASD rispetto a quelli con una sola visita di vaccinazione (4,1% contro 1,4%, $p < 0,0001$; 95% CI: 1,89, 4,22). Tra coloro che avevano avuto 11 o più visite di vaccinazione, l'età media della visita di vaccinazione era di 3 anni e 9 mesi, il numero medio di visite era di 11,7 e l'età media della diagnosi di ASD era di 6 anni e 4,3 mesi.

Quinto confronto: i bambini sottoposti a 11 o più visite per vaccinazioni avevano 4,4 volte più probabilità di ricevere una diagnosi di ASD rispetto ai bambini non vaccinati (4,0% vs 0,9%, $p < 0,0001$; RR 4,4, IC 95%: 2,85, 6,84).

In sintesi, l'aumento del numero di visite mediche per le vaccinazioni è stato associato a un aumento significativo della probabilità di diagnosi di ASD (tabella 10).

Numbers of Vaccination Visits	ASD (%)	No ASD (%)	Total	Relative Risk (95% CI)	p-value
One vaccination visit (with one or more vaccines)	101 (1.5%)	6,715 (98.5%)	6,816	1.7 (1.21-2.35)	0.0019
No vaccination visit	53 (0.9%)	5,990 (99.1%)	6,043		
Total	154 (1.2%)	12,705 (98.8%)	12,859		
One to four vaccination visits	354 (1.7%)	20,391 (98.3%)	20,745	1.9 (1.46-2.59)	<0.0001
No vaccination visit	53 (0.9%)	5,990 (99.1%)	6,043		
Total	407 (1.5%)	26,381 (98.5%)	26,788		
Five or more vaccination visits	489 (2.4%)	19,817 (97.6%)	20,306	2.7 (2.07-3.64)	<0.0001
No vaccination visit	53 (0.9%)	5,987 (99.1%)	6,040		
Total	542 (2.1%)	25,804 (97.9%)	26,346		
11 or more vaccination visits	30 (4.0%)	719 (96.0%)	749	4.4 (2.85-6.84)	<0.0001
No vaccination visit	55 (0.9%)	6,002 (99.1%)	6,057		
Total	85 (1.2%)	6,721 (98.8%)	6,806		

Tabella 10. Associazione tra numero crescente di visite vaccinali e diagnosi di ASD tra bambini nati tra il 1999 e il 2002 e iscritti a Medicaid da 9 anni. Nota: le differenze nella tabella nel numero di bambini sono minime (0,06% nei vaccinati e 0,3% nei non vaccinati), non modificano la dimensione delle proporzioni e sono dovute ai passaggi utilizzati per generare il disegno dello studio di coorte retrospettivo in DEVEXI (Appendici C e D).

Discussione

Sulla base delle cartelle cliniche di 47.155 bambini iscritti al programma Medicaid della Florida dal 1999 al 2011, i risultati di questo studio forniscono prove di associazioni significative tra visite per vaccinazioni e diagnosi di disturbi neuroevolutivi (NDD). I bambini vaccinati avevano significativamente più probabilità rispetto ai non vaccinati di essere stati diagnosticati con ASD, sindrome ipercinetica, disturbi dell'apprendimento, epilessia o convulsioni, encefalopatia e disturbi da tic, con odds ratio che andavano da 2,7 per ASD, 5,2 per encefalopatia e 6,3 per disturbi da tic.

La nascita pretermine associata alla vaccinazione è stata associata a probabilità significativamente maggiori di tutti i NDD rispetto a quelli dei neonati pretermine non vaccinati. Al contrario, i bambini nati pretermine e non vaccinati avevano generalmente differenze minori e statisticamente insignificanti nei NDD rispetto ai bambini nati a termine e non vaccinati, fatta eccezione per l'epilessia o le convulsioni. Queste osservazioni suggeriscono che i neonati pretermine potrebbero essere particolarmente suscettibili ai danni da vaccinazione e alle potenziali conseguenze avverse a lungo termine.

La possibilità di effetti avversi della vaccinazione sui neonati prematuri potrebbe essere stata oscurata dall'importanza primaria attribuita alle vaccinazioni per prevenire le infezioni neonatali. Sulla base della presunta sicurezza della vaccinazione, i neonati prematuri vengono vaccinati con lo stesso programma dei bambini nati a termine [27]. L'associazione tra nascita prematura e NDD [28, 29] potrebbe quindi essere dovuta in parte alle vaccinazioni di accompagnamento piuttosto che alla nascita prematura stessa.

Un numero crescente di vaccinazioni è stato associato a un rischio significativamente maggiore di ASD. I bambini con una sola visita di vaccinazione avevano 1,7 volte più probabilità di essere diagnosticati con ASD rispetto ai

non vaccinati, mentre quelli con 11 o più visite avevano 4,4 volte più probabilità di essere diagnosticati con ASD rispetto a quelli senza visite. Il rischio crescente di ASD associato al numero di visite per le vaccinazioni suggerisce che alcuni componenti dei vaccini hanno effetti avversi progressivamente.

Gli studi non hanno riportato differenze significative nei tassi di ASD tra i bambini che hanno ricevuto vaccini specifici e quelli che non li hanno ricevuti [17]. Dato l'attuale programma di vaccinazione ampliato e accelerato, un collegamento tra vaccinazione e ASD potrebbe essere dovuto all'impatto cumulativo di tutte le vaccinazioni precedenti piuttosto che a un vaccino specifico da solo. ASD e altri NDD potrebbero essere innescati dall'ultima vaccinazione somministrata o da una o più vaccinazioni di una serie.

La scienza dei vaccini si è concentrata sulla protezione contro specifici patogeni e specifici vaccini, mentre l'impatto complessivo del programma vaccinale sulla salute dei bambini è rimasto inesplorato. I risultati di questo studio si aggiungono a un crescente corpo di prove che sollevano preoccupazioni sulla sicurezza dell'attuale programma vaccinale e sul suo possibile contributo all'aumento dei tassi di disturbi dello sviluppo neurologico.

Punti di forza dello studio

I punti di forza di questo studio includono: 1) rappresentatività relativa ai tassi di NDD e di nascita pretermine; 2) controllo dei fattori confondenti; 3) accesso a codici di vaccinazione completi; 4) età della vaccinazione e diagnosi di NDD; 5) conteggio del numero di visite per le vaccinazioni; 6) l'intervallo tra vaccinazione e diagnosi di NDD; e 7) utilizzo di un nuovo set di dati.

1. Rappresentatività per quanto riguarda NDD e pretermine

tassi di natalità. Le grandi dimensioni della popolazione dello studio (N=47.155) rafforzano la significatività statistica delle associazioni osservate. I dati sono coerenti con i risultati della valutazione preliminare e della convalida condotta dal sistema di query del Dipartimento della Salute della Florida. Tra i 200.000 bambini nati da residenti della Florida ogni anno tra il 1999 e il 2011, circa 20.000 bambini (10%) sono nati pretermine. Analogamente, il 10,6% (5.009/47.155 nascite) della popolazione dello studio Medicaid della Florida è nato pretermine. Tra tutti i bambini nella popolazione dello studio, l'89,1% (42.032/47.155) è stato vaccinato (Tabella 2), così come l'89,7% dei bambini nati pretermine (Tabella 4). La prevalenza di almeno uno degli NDD elencati (ASD, ADHD, disturbi dell'apprendimento, epilessia/crisi convulsive, encefalopatia e disturbi da tic) comprendeva il 26% della popolazione dello studio (12.261/47.155) (Tabella 7). Un recente studio di coorte [9] basato su 2 milioni di bambini con assicurazione pubblica iscritti alla nascita, ha mostrato che il 24% aveva ricevuto una diagnosi di uno o più NDD entro l'età di 8 anni. La prevalenza di NDD nella popolazione Medicaid della Florida (Tabella 7) tende a essere più alta rispetto alla popolazione non Medicaid della Florida e alla popolazione degli Stati Uniti in generale. Secondo un rapporto del 2012 dell'Università della Florida [30], un numero maggiore di bambini a rischio (in base a un punteggio di quattro o più punti sullo strumento di screening infantile Healthy Start) nasce in Medicaid rispetto a organizzazioni non Medicaid e pertanto necessita di uno screening maggiore per problemi di sviluppo.

2. Controllo dei fattori confondenti. I possibili fattori confondenti per le conclusioni dello studio includono età, sesso e anomalie congenite. I risultati sono aggiustati per età limitando il gruppo di età dei bambini dalla nascita all'età di 9 anni (108 mesi). I gruppi di bambini vaccinati e non vaccinati sono comparabili per genere, con una percentuale maggiore di maschi (53%) rispetto alle femmine (47%). Sebbene lo studio non abbia potuto escludere bambini con anomalie congenite a causa di difficoltà tecniche, come spiegato nell'Appendice J n. 7, è improbabile che la presenza di

bambini con anomalie congenite hanno influenzato i risultati dello studio. Ciò è dovuto alle grandi dimensioni della popolazione dello studio (47.155) e alla piccola percentuale di bambini affetti da queste condizioni. Ad esempio, nel 2003 solo 377 (0,5%) bambini sono nati e iscritti al Medicaid della Florida con queste condizioni congenite: sindrome dell'X fragile, sclerosi tuberosa, sindrome di Angelman/altre anomalie congenite specificate, sindrome di Down, sindrome di DiGeorge, neurofibromatosi di tipo 1 e 2, sindrome di Prader-Willi e sindrome della rosolia congenita. Ciò è ulteriormente supportato dai dati provenienti dalla Danimarca [31], che mostrano che solo una piccola percentuale di bambini è affetta da queste condizioni ($955/663.236 = 0,1\%$).

3. Accesso a codici vaccinali completi. In una fase iniziale dell'analisi dei dati, il 22% dei bambini nati nel 2004 e iscritti al Medicaid della Florida nel primo anno non aveva alcuna documentazione vaccinale. Non era chiaro quanto ciò fosse dovuto alla mancanza di accesso da parte di DEVEXI ai codici di procedura vaccinale per pazienti ricoverati ICD-9. Tuttavia, un'analisi dei dati Medicaid della Florida da parte dei Geiers [32], eseguita utilizzando l'insieme di tutti i codici per definire le vaccinazioni MPR (inclusi i codici di procedura vaccinale per pazienti ricoverati ICD-9), ha rivelato che questi codici avrebbero avuto un effetto minimo sulla percentuale di bambini senza alcuna documentazione vaccinale. In questo studio, l'uso di un elenco completo di codici vaccinali ha contribuito a migliorare l'accuratezza dei risultati. L'uso di un insieme di codici più ristretto, basato sul programma vaccinale raccomandato, o solo di un numero limitato di codici, avrebbe potuto compromettere l'analisi riducendo il numero di bambini vaccinati.

4. Età delle vaccinazioni e NDD. Nella maggior parte delle situazioni, le vaccinazioni precedono le diagnosi di NDD, con la prima vaccinazione (epatite B) raccomandata per il giorno della nascita e la maggior parte delle vaccinazioni successive nel primo anno sono seguite da meno nel secondo anno. In Medicaid, il 17% dei bambini non aveva alcuna storia di

vaccinazione entro i due anni di età. Inoltre, solo il 44% dei bambini ha avuto quattro o più visite con vaccinazioni entro i due anni di età. L'età media della documentazione della diagnosi di ASD in Medicaid è di oltre 5 anni. Per queste ragioni, i primi due obiettivi dello studio hanno analizzato tutti i bambini dalla nascita all'età di 9 anni per la documentazione delle vaccinazioni e le diagnosi di NDD (tutti gli NDD elencati sono solitamente diagnosticati prima dei nove anni di età). Per il terzo obiettivo dello studio, sono stati analizzati i dati su tutti i bambini dalla nascita all'età di cinque anni che hanno ricevuto almeno una o più visite con vaccinazioni (n=41.033) e dall'età di cinque all'età di nove anni per una diagnosi di ASD. I quattro anni in meno di follow-up nella documentazione di una visita con vaccinazioni (Tabella 7 e Tabella 10) hanno aumentato il numero di bambini non vaccinati del 18% (6.043/5.123) e ridotto le diagnosi di ASD dello 0,7% (2,6% contro 1,9%). Tuttavia, l'aumento dei bambini non vaccinati (che sono vaccinati ma classificati erroneamente come non vaccinati), ha un effetto minimo sui risultati complessivi dello studio, con una differenza nelle proporzioni di ASD di solo lo 0,2%: 1,1% contro 0,9% e 98,9% contro 99,1% (vedere Tabelle 6 e 10).

5. Conteggio del numero di vaccinazioni. Il terzo e ultimo obiettivo era quello di testare l'ipotesi che la ricezione di un numero crescente di vaccinazioni sia associata a maggiori rischi di diagnosi di ASD. Poiché non sono disponibili dati a livello individuale sul numero di vaccini specifici, i bambini vaccinati sono definiti come coloro che hanno avuto una visita sanitaria con una o più vaccinazioni, in base alle richieste di Medicaid della Florida. Una visita con vaccinazione è una richiesta di fatturazione con almeno un codice correlato al vaccino registrato nella cartella clinica di un paziente in un dato giorno. Le vaccinazioni somministrate ai neonati in Medicaid sono identificate da codici CPT, codici ICD-9 CM o NDC, che sono utilizzati dai fornitori per la fatturazione e il rimborso. I codici di vaccinazione sono stati utilizzati per tutti e tre gli obiettivi dello studio. Qualsiasi codice di vaccino era sufficiente per etichettare un bambino come vaccinato. Il programma raccomandato fino all'età di due anni nel 1999

comprendeva 16 dosi di 6 vaccini. Inizialmente era stato pianificato di confrontare i tassi degli NDD selezionati in tre gruppi di vaccinazione come metodo di punteggio: a) quelli senza vaccinazioni, in base all'assenza di qualsiasi codice vaccino; b) quelli nel 10° percentile più basso di vaccinazioni; e c) quelli nel 10° percentile più alto di codici vaccino. Anche se potrebbe esserci una minima quantità di errata classificazione nei gruppi (ad esempio, con alcuni bambini vaccinati nel gruppo "non vaccinati"), ci si aspettava che questa analisi avrebbe mostrato differenze significative tra i gruppi nei tassi degli NDD selezionati, se esistevano. Tuttavia, il conteggio medio dei vaccini nell'output delle statistiche riassuntive DEVEXI era molto basso: circa 2,5 all'età di un anno e 2,9 all'età di due anni. Ulteriori indagini hanno rivelato che il motivo del basso numero di vaccinazioni era che i contatori per il centro sanitario sono visite/appuntamenti che avevano almeno un codice vaccino. Il piano di analisi è stato quindi modificato per valutare diversi livelli di "visite con una o più vaccinazioni" piuttosto che un metodo di punteggio dei codici vaccinali basato su un programma.

6. Intervallo di tempo tra visite con vaccinazioni e diagnosi di ASD. Un intervallo di tempo non è applicabile a tutti gli obiettivi della ricerca. Per l'analisi "dose-risposta" (Obiettivo 3), è impostato un intervallo di tempo appropriato per mostrare l'effetto di più visite con vaccinazioni sui risultati. La letteratura scientifica è limitata sull'argomento degli eventi avversi dei vaccini, in particolare sull'intervallo di tempo tra vaccinazione ed esiti avversi. Un bambino riceve più vaccini nella prima infanzia e un evento avverso potrebbe essere diagnosticato immediatamente o nel corso di mesi. Limitare l'intervallo di tempo a giorni o settimane potrebbe escludere i bambini che vengono diagnosticati molto tempo dopo le esposizioni.

7. Utilizzo di un nuovo set di dati. Gli autori sono stati i primi utenti a testare e utilizzare la versione iniziale di DEVEXI (comunicazione personale di Mitch Praver, cofondatore di DEVEXI, 19/07/2018).

Il team DEVEXI è stato utile nell'introdurre gli autori al sistema e ha fornito assistenza tecnica nella ricerca.

Limitazioni dello studio

Tra questi rientrano: 1) le richieste di fatturazione Medicaid come strumento di ricerca; 2) la convalida dell'assunzione di vaccini; 3) la mancanza di rappresentatività geografica; e 4) la mancanza di accesso completo al database proprietario.

1. Medicaid come database di richieste di fatturazione ha delle limitazioni come strumento di ricerca. Poiché i dati delle richieste non sono cartelle cliniche, potrebbero esserci errori di codifica che determinano una classificazione errata di alcuni bambini in termini di diagnosi. Ad esempio, sebbene la vaccinazione contro l'epatite B sia raccomandata e somministrata il giorno della nascita, la prima data di una visita con vaccinazione contro l'epatite B potrebbe essere diversi giorni dopo il giorno della nascita. Nella popolazione dello studio, la prima data di una visita vaccinale (principalmente per la vaccinazione contro l'epatite B) sarebbe teoricamente il 1° gennaio 1999, ma la prima data di vaccinazione in Florida Medicaid viene registrata diversi giorni dopo il giorno della nascita. Considerando questa limitazione, per l'obiettivo 3, l'intervallo di tempo dalla nascita all'età di 5 anni è stato impostato per determinare l'associazione tra visite con vaccinazioni e successive diagnosi di ASD.

2. Validazione dell'assunzione di vaccini. Poiché la segnalazione delle vaccinazioni somministrate in Florida nel registro centralizzato delle vaccinazioni è volontaria, è difficile verificare l'accuratezza della percentuale di bambini completamente non vaccinati in Medicaid. L'enumerazione del gruppo di bambini completamente non vaccinati è stata una priorità fondamentale per lo studio. Le domande erano: ci sono codici specifici per le non vaccinazioni e, in tal caso, quanti bambini sono identificati come non vaccinati? Ci sono bambini che sono classificati erroneamente come non vaccinati a causa dell'assenza di registri vaccinali in Medicaid? Una serie di codici ICD-9 che rappresentano bambini che non sono stati

vaccinati per motivi specifici è stato identificato (da V64.0 a V64.09, Appendice G). Tuttavia, questi codici di non vaccinazione non sono stati utili nell'identificazione dei bambini non vaccinati. Per quanto riguarda i cinque codici relativi alle vaccinazioni non eseguite per motivi non medici (V64.00, V64.05, V64.06, V64.07, V64.09), c'erano 574 bambini nati tra il 1999 e il 2010 per i quali uno di questi cinque codici era stato utilizzato nella prima infanzia (non c'erano rifiuti di vaccinazioni per motivi religiosi). Tra questi bambini, alcuni avevano ricevuto altre vaccinazioni nella stessa visita; alcuni erano stati visitati per traumi o altre emergenze mediche e una particolare vaccinazione era stata rifiutata, quindi è stato utilizzato il codice di rifiuto. Alcuni dei 574 rifiuti potrebbero anche aver ricevuto vaccinazioni prima o dopo la data di un codice di non vaccinazione.

Per quanto riguarda la potenziale incapacità di catturare tutte le vaccinazioni somministrate, il tasso di bambini non vaccinati in questo campione è alto rispetto ad altri gruppi e alle medie nazionali. Un fattore complicato nella classificazione dei bambini in Medicaid come vaccinati è determinare le vaccinazioni somministrate al di fuori del sistema Medicaid attraverso il programma gratuito Florida Vaccines for Children Program (VFC) e il Florida Children's Health Insurance Program (CHIP). Alcune di queste vaccinazioni potrebbero non essere documentate nei dati delle richieste Medicaid (Appendice I). Potrebbe verificarsi una classificazione errata dello stato vaccinale se i bambini Medicaid fossero vaccinati in un sito che non produrrebbe dati catturati nei sistemi di dati delle richieste Medicaid, inclusi fornitori di servizi medici non Medicaid a pagamento privato, scuole, cliniche gratuite o farmacie. Un sondaggio telefonico federale sulle famiglie della Florida condotto ogni anno (Governor's Task Force Report, 2008) sui disturbi dello spettro autistico ha suggerito che circa l'uno per cento di tutti i bambini di 2 anni in Florida non è vaccinato [33]. I figli di genitori con livelli di istruzione, reddito e accesso ai servizi sanitari inferiori, oltre a quelli con controindicazioni mediche, tendono a ricevere meno vaccini. I bambini non vaccinati sono un gruppo presunto

perché non c'è un codice medico nei dati delle richieste per identificarli. Pertanto, coloro che sono vaccinati, in base ai codici, sono definiti come il gruppo esposto e i bambini nel resto della coorte sono classificati come non esposti o non vaccinati. Ciò significa anche che se un codice viene omesso, ma capita che sia un codice comune, i bambini vengono classificati erroneamente come non vaccinati. Con l'aumento del numero di anni di iscrizione a Medicaid dalla nascita, il numero di bambini non vaccinati diminuisce. Un elenco completo di codici vaccinali e l'iscrizione continua di bambini fino a nove anni hanno contribuito a ridurre l'errata classificazione dei bambini vaccinati nei bambini non vaccinati. Tra la popolazione dello studio di 47.155 bambini di età pari a nove anni, il 10,9% (5.123) non era vaccinato (Tabella 3).

3. Mancanza di rappresentatività geografica. Nonostante il gran numero di bambini nel set di dati, questi risultati potrebbero non essere generalizzabili a tutti i bambini degli Stati Uniti o rappresentativi dei bambini Medicaid in altri stati degli Stati Uniti. Pertanto, la generalizzazione dei risultati a popolazioni che non sono state incluse in questo set di dati dovrebbe essere attentamente considerata.

4. Mancanza di accesso completo al database proprietario. Per diverse ragioni, l'accesso continuo al database proprietario DEVEXI è stato limitato e ha influenzato la nostra capacità di condurre ulteriori analisi di convalida.

Conclusione

I risultati di questo studio sui bambini iscritti al programma Medicaid della Florida tra il 1999 e il 2011 includono quanto segue:

1. I bambini vaccinati avevano significativamente più probabilità rispetto ai bambini non vaccinati di ricevere una diagnosi dei seguenti disturbi non-neurologici: disturbi dello spettro autistico, sindrome ipercinetica dell'infanzia, epilessia o convulsioni, encefalopatia, disturbi da tic e disturbi dell'apprendimento.

2. Un numero crescente di visite mediche che includevano una o più vaccinazioni è stato associato a rischi più elevati di diagnosi di ASD, il che suggerisce una relazione dose-risposta.

3. La nascita pretermine e la vaccinazione hanno aumentato le probabilità di essere diagnosticati con tutte le NDD misurate, oltre agli effetti osservati solo per la nascita pretermine e la vaccinazione.

4. I bambini nati prematuri e non vaccinati non avevano più probabilità dei bambini nati a termine e non vaccinati di essere diagnosticati con ASD, sindrome ipercinetica, encefalopatia, disturbi da tic e disturbi dell'apprendimento. Avevano, tuttavia, maggiori probabilità di convulsioni/epilessia.

I risultati di questo studio si aggiungono a un crescente corpo di prove che suggeriscono che la vaccinazione può essere associata a probabilità significativamente maggiori di varie condizioni mediche, tra cui le NDD. Le prove accumulate fino a oggi suggeriscono che la vaccinazione può precipitare esiti avversi indesiderati e che l'esposizione cumulativa ai vaccini, specialmente nei neonati prematuri, può essere associata a esiti neurologici avversi. Nuovi vaccini continuano a essere aggiunti al programma di vaccinazione infantile raccomandato a livello federale, partendo dal presupposto che non avranno alcun effetto sulla salute se non la protezione contro i patogeni mirati. Tuttavia, i risultati di questo studio suggeriscono che la vaccinazione di routine può essere associata alle NDD che compaiono nella prima infanzia. Questi risultati segnalano un'urgente necessità di ricerca per identificare meccanismi biologici e potenziali relazioni causali tra singoli vaccini o combinazioni di vaccini e fattori di rischio genetici, epigenetici, ambientali e altri fattori biologici associati alle NDD. Nel frattempo, le aggiunte pianificate al programma dovrebbero essere ritardate fino al completamento della ricerca per determinare la sicurezza del suo impatto sulla salute generale dei bambini.

Ringraziamenti

Contributi degli autori: Concettualizzazione: ARM e BJ; metodologia: ARM, BJ; analisi formale: BJ; scrittura—preparazione della bozza originale: ARM, B. J. ; scrittura—revisione e modifica:

ARM, BJ; amministrazione del progetto, ARM; acquisizione dei finanziamenti, ARM Entrambi gli autori hanno letto e accettato la versione pubblicata del manoscritto.

Finanziamento: Questa ricerca è stata finanziata dal National Vaccine Information Center ([Italiano](#)). Il costo di pubblicazione di questo studio è stato parzialmente compensato dal National Vaccine Information Center ([Italiano](#)) e dall'IPAK ([conoscenzaicapacità.org](https://www.ipak.org)).

Conflitti di interessi: Gli autori dichiarano di non avere conflitti di interesse. Il finanziatore non ha avuto alcun ruolo nella progettazione dello studio, nella raccolta, analisi o interpretazione dei dati, nella stesura del manoscritto o nella decisione di pubblicare i risultati. **Dichiarazione del**

Comitato di revisione istituzionale: Lo studio non ha richiesto l'approvazione etica.

Riferimenti

1. Centers for Disease Control and Prevention. Calendario vaccinale nascita-18. Calendario vaccinale per bambini e adolescenti in base all'età. Raccomandazioni per le età pari o inferiore a 18 anni, Stati Uniti, 2023.

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/child-adolescent-age.html>

2. Centers for Disease Control and Prevention (1983). Programma raccomandato per l'immunizzazione attiva di neonati e bambini normali 1983. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/images/schedule1983s.jpg>

3. Cainelli E, Bisiacchi P. Disturbi dello sviluppo neurologico: passato, presente e futuro. *Bambini (Basilea)*. 24 dicembre 2022;10(1):31. doi: 10.3390/bambini10010031. ID PMI: 36670582;

Italiano:

<https://doi.org/10.3390/children10010031>

4. Wolff JJ, Piven J. Prevedere l'autismo nell'infanzia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Agosto 2021;60(8):958-967. doi: 10.1016/j.jaac.2020.07.910. Epub 5 novembre 2020. PMID: 33161062; PMCID: PMC8158398.

<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.07.910>

5. Conklin L, Hviid A, Orenstein WA, Pollard AJ, Wharton M, Zuber P. Problemi di sicurezza dei vaccini all'inizio del XXI secolo. *BMJ Glob Health*. Maggio 2021; 6(Suppl 2):e004898. doi:

Italiano:

<https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-004898>

6. Rice C et al. Prevalenza dei disturbi dello spettro autistico --- Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, sei siti, Stati Uniti, 2000. *Riepiloghi di sorveglianza MMWR*. 9 febbraio 2007 / 56(SS01);1-11. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5601a1.htm>

7. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Danielson ML, Bitsko RH, Blumberg SJ, Kogan MD, Boyle CA. Prevalenza e tendenze delle disabilità dello sviluppo tra i bambini negli Stati Uniti: 2009-2017. *Pediatrics* 2019; 144(4):e20190811.

8. Zablotsky B, Black LI. Prevalenza di bambini di età compresa tra 3 e 17 anni con disabilità dello sviluppo, per urbanità: Stati Uniti, 2015-2018. *National Health Statistics Reports*, numero 139, 19 febbraio 2020. Dipartimento della Salute e dei Servizi Umani degli Stati Uniti.

9. Straub L, Bateman BT, Hernandez-Diaz S, York C, Lester B, Wisner KL, McDougle CJ, Pennell PB, Gray KJ, Zhu Y, Suarez EA, Mogun H, Huybrechts KF. Disturbi dello sviluppo neurologico tra bambini con assicurazione pubblica o privata negli Stati Uniti. *JAMA Psychiatry*, 5 gennaio 2022. doi:

10.1001/jamapsychiatry.2021.3815. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.3815>

10.Maenner MJ, Warren Z, Williams AR, et al. Prevalenza e caratteristiche del disturbo dello spettro autistico tra i bambini di 8 anni di età — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 siti, Stati Uniti, 2020. *MMWR Surveill Summ* 2023;72(n. SS-2):1-14.

doi:10.15585/mmwr.ss7202a1. <https://doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>

11.Wright J. Le vere ragioni per cui i tassi di autismo sono in aumento negli Stati Uniti *Sci Am* 2017; 3 marzo. <https://www.scientificamerican.com/article/the-real-reasons-autism-rates-are-up-in-the-us/> (consultato il 9 febbraio 2022).

12.von Ehrenstein OS, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park AS, Yu F, Wu J, Ritz B. Esposizione prenatale e infantile a pesticidi ambientali e disturbo dello spettro autistico nei bambini: studio caso-controllo basato sulla popolazione. *BMJ*. 20 marzo 2019;364:l962. doi:

10.1136/bmj.l962. Erratum in: *BMJ*. 25 giugno 2019;365:l4032. <https://doi.org/10.1136/bmj.l962>

13.Centers for Disease Control and Prevention (2022a). Copertura vaccinale con vaccini selezionati e tassi di esenzione tra i bambini all'asilo - Stati Uniti, anno scolastico 2020-21. *MMWR* 22 aprile 2022; 71(15): 561-568.

<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7116a1.htm>

14.Hinman AK, Orenstein WA, Schuchat A. Malattie prevenibili con vaccino, immunizzazioni e *MMWR* – 1961-2011. *MMWR* 7 ottobre 2011; 69(04): 49-57. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/su6004a9.htm>

15.Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ et al. Affrontare le preoccupazioni dei genitori: i vaccini multipli sopraffanno o indeboliscono il sistema immunitario del neonato? *Pediatrics*. 2002 gennaio;109(1):124-9. doi: 10.1542/peds.109.1.124.

<https://doi.org/10.1542/peds.109.1.124>

16.Gidengil C, Goetz MB, Maglione M et al. Sicurezza dei vaccini utilizzati per l'immunizzazione di routine negli Stati Uniti: un aggiornamento. *Comparativo Effectiveness Review* n. 244. Preparato dal Southern California Evidence-based Practice Center con contratto n. 290-2015-00010-I. Pubblicazione AHRQ n. 21-EHC024. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; maggio 2021. DOI: 10.23970/AHRQEPCCER244.

<https://doi.org/10.23970/AHRQEPCCER244>

17.Mohammed SA, Rajashekar S, Giri Ravindran S, et al. La vaccinazione aumenta il rischio di disturbo dello spettro autistico? *Cureus* 2022; 14(8): e27921.

doi:10.7759/cureus.27921

<https://doi.org/10.7759/cureus.27921>

18.Institute of Medicine. Il programma di vaccinazione infantile e la sicurezza: preoccupazioni degli stakeholder, prove scientifiche e studi futuri. 2013. The National Academies Press, Washington, DC Health Charts. Florida Department of Health, Division of Public Health Statistics & Performance Management. Births, Data Queries, Florida <http://www.flhealthcharts.com>. Ultimo accesso luglio 2019.

19.Mawson AR, Ray BD, Bhuiyan AR, Jacob B. Studio comparativo pilota sulla salute dei bambini statunitensi vaccinati e non vaccinati di età compresa tra 6 e 12 anni. *J Transl Sci* 2017; 3(3):1-12. doi: 10.15761/JTS.1000186. <https://doi.org/10.15761/JTS.1000186>

20.Mawson AR, Bhuiyan AZ, Jacob B, Ray BD. Nascita pretermine, vaccinazione e disturbi dello sviluppo neurologico: uno studio trasversale di bambini vaccinati e non vaccinati. *J Transl Sci* 2017; 3(3):1-8. doi: 10.15761/JTS.1000187.

<https://doi.org/10.15761/JTS.1000187>

21.Hooker BS, Miller NZ. Analisi degli esiti sanitari nei bambini vaccinati e non vaccinati: ritardi nello sviluppo, asma, infezioni dell'orecchio e disturbi gastrointestinali. *SAGE Open Med* 2020;

Italiano: 8:2050312120925344. doi:

10.1177/2050312120925344 <https://doi.org/10.1177/2050312120925344>

22.Hooker BS, Miller NZ. Effetti sulla salute nei bambini vaccinati rispetto a quelli non vaccinati. *J Trans Sci* 2021; 7: 1-11. doi: 10.15761/JTS.1000459. <https://doi.org/10.15761/JTS.1000459>

23.Kennedy RF Jr., Hooker BS. *Vax-Unvax: lascia che la scienza parli*. Skyhorse Publishing, New York, 2023.

24.DEVEXI. Trasmettere informazioni sanitarie avanzate. 2022 <http://devexi.s3-website-us-east-1.amazonaws.com/> (Ultimo accesso 9 febbraio 2022. La società non esiste più).

25.Kidder B. Vice Segretario per Medicaid, The Florida Medicaid Program. Presentato a: Senate Health Policy Committee 7 gennaio 2019. Pagina 8 di https://ahca.myflorida.com/content/download/5854/file/SenateHealthPolicy_010419.pdf

26.Office for Civil Rights (OCR). Linee guida sui metodi per la de-identificazione delle informazioni sanitarie protette in conformità con la norma sulla privacy dell'Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA), 2012. https://www.hhs.gov/sites/default/files/ocr/privacy/hipaa/understanding/coveredentities/De-identification/hhs_deid_guidance.pdf (consultato il 1° agosto 2022).

27.Gagneur A., Pinquier D, Quach, C. Immunizzazione dei neonati pretermine. *Vaccini umani e Immunoterapie* 2015 11(11), 2556–2563. doi: 10.1080/21645515.2015.1074358. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1074358>

28.Blencowe H, Lee AC, Cousens S, Bahalim A, Narwal R, Zhong N, Chou D, Say L, Modi N, Katz J, Vos T, Marlow N, Lawn JE. Associato alla nascita pretermine

stime di compromissione dello sviluppo neurologico a livello regionale e globale per il 2010. *Pediatr Res* 2013 dicembre;74 Suppl 1(Suppl 1):17-34. doi:

Italiano:<https://doi.org/10.1038/pr.2013.204>

29.Crump C, Sundquist J, Sundquist K. Nascita pretermine o a termine precoce e rischio di autismo. *Pediatrics* 2021 settembre;148(3):e2020032300. doi: 10.1542/peds.2020-032300. Epub 2021 11 agosto. PMID: 34380775. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-032300>

30.University of Florida (2012). Florida Medicaid Maternal and Child Health Status Indicators Report: 2006–2010. Presentato alla Florida Agency for Health Care Administration, giugno 2012.

31.Hviid A, Hansen JV, Frisch M, Melbye M. Vaccinazione contro morbillo, parotite, rosolia e autismo: uno studio di coorte a livello nazionale. *Ann Stagista Med* 2019; 170:513–520. doi: 10.7326/M18-2101. <https://doi.org/10.7326/M18-2101>

32.Geier DA, Kern JK, Geier MR. Vaccinazione MPR infantile e tasso di incidenza dell'infezione da morbillo: uno studio di coorte longitudinale decennale su bambini americani nati negli anni '90. *BMC Pediatr* 2019 10 settembre;19(1):325. DOI: Italiano: 10.1186/s12887-019-1710-5. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1710-5>

33.Rapporto della task force del governatore della Florida sui disturbi dello spettro autistico, 2008. https://www.flsenate.gov/Session/Bill/2008/1291/Analyses/20081291HHI_h1291a.HI.pdf

File supplementari

Appendici disponibili per il download all'indirizzo https://publichealthpolicyjournal.com/wp-content/uploads/2025/01/V6E1Mawson_Vaccination_and_NDDs_appendices.docx