

## **EFFETTI ASPECIFICI DELLE VACCINAZIONI PEDIATRICHE**

*Chee Fu Yung, consultant*

**AUTHOR INFORMATION ► COPYRIGHT AND LICENSE INFORMATION ►**

See the article "[Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review](#)" in volume 355, i5170.

See the article "[Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review](#)" in volume 355, i5225.

Gli effetti aspecifici dei vaccini, chiamati talvolta "effetti fuori bersaglio", possono essere definiti come effetti di un vaccino al di là del target prefissato, sia esso un agente patogeno o una malattia. Questi effetti possono essere sia positivi che negativi <sup>1 2 3</sup> Le prove scientifiche pubblicate riguardanti gli effetti aspecifici dei vaccini pediatrici sono tutt'ora ambigue, per cui le revisioni sistematiche prodotte da Higgins e colleghi (doi:[10.1136/bmj.i5170](https://doi.org/10.1136/bmj.i5170))<sup>4</sup>, nonché da Kandasamy e colleghi (doi:[10.1136/bmj.i5225](https://doi.org/10.1136/bmj.i5225))<sup>5</sup> sugli effetti immunologici aspecifici sono benaccette.

Tali revisioni sistematiche sono state commissionate dal WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) per decidere se ci fossero prove sufficienti per considerare dei cambiamenti nel calendario vaccinale o nella somministrazione contemporanea di più vaccini<sup>6</sup> E' importante sottolineare che le revisioni sistematiche non sono state intese o destinate a provare se tali vaccini siano sicuri o sulla necessità di continuare o meno a raccomandarli per i bambini. E' fuori discussione che il vaccino BCG antitubercolare, quello anti difterite, tetano e pertosse (DPT) e quello contenente morbillo (MCV) siano sicuri. Questi vaccini hanno salvato le vite di milioni di bambini. I risultati delle revisioni non possono essere utilizzati per argomentare contro la raccomandazione del loro utilizzo.

Higgins e colleghi hanno prodotto un confronto esaustivo di tutti i dati disponibili provenienti da test clinici e da studi di coorte e studi caso-controllo sull'impatto che possono aver avuto BCG, DPT, e MCV sugli effetti aspecifici e sulla mortalità generale in bambini al di sotto di 5 anni.<sup>4</sup> E' importante sottolineare che gli autori hanno operato una solida stima sulla attendibilità degli studi, per valutare quelli idonei ed escludere quelli ad alto rischio di faziosità. Gli studi basati sull'osservazione degli effetti dei vaccini sono facilmente contraddittori (i bambini malati sono più difficilmente vaccinati) e propensi ad una errata e faziosa classificazione dello stato vaccinale.

Tali faziosità sono direttamente rilevanti nelle controverse prove che attestano che la somministrazione del vaccino DPT potrebbe essere associata ad un incremento di mortalità generale (rischio relativo 1.38, 95% intervallo di confidenza da 0.92 a 2.08).<sup>4</sup> Tale cifra deve essere interpretata con estrema cautela, in quanto tutti i 10 studi dell'analisi sono basati sull'osservazione e sono dunque "ad alto rischio faziosità". La maggior parte è stata condotta nello stesso setting, limitandone così la possibilità di essere generalizzati. Significativamente, gli autori non hanno trovato dati di studi randomizzati in questa associazione.

Al contrario, le loro scoperte sono basate su dati di prove randomizzate e suggeriscono che il vaccino BCG potrebbe ridurre la mortalità generale (rischio relativo 0.70, 95% intervallo di

confidenza da 0.49 a 1.01).<sup>4</sup> Prove cliniche sul MCV hanno similmente suggerito un possibile effetto di protezione contro la mortalità, specialmente per le femmine, ma l'esiguo numero di decessi e il breve tempo di controllo successivo alla vaccinazione, non permettono di trarre conclusioni certe.

Per integrare la revisione epidemiologica, Kandasamy e colleghi (doi:[10.1136/bmj.i5225](https://doi.org/10.1136/bmj.i5225)) hanno revisionato i risultati degli studi sugli effetti immunologici aspecifici dei vaccini BCG (48% dei documenti inclusi), morbillo, MMR, DTP, DT e anti pertosse.<sup>5</sup> Il tallone d'Achille di tutti questi studi è che non si dispone di marcatori immunologici accertati per gli effetti aspecifici clinicamente rilevanti. Ciò si riflette in un eccessivo numero (143) di risultati immunologici nei documenti revisionati.<sup>5</sup> Non è stato possibile condurre una meta analisi di studi così eterogenei, ma una revisione sistematica ha permesso di trovare un trend di aumento nei livelli di IFN- $\gamma$  negli individui vaccinati con BCG rispetto ai controlli non vaccinati.<sup>5</sup> Gli studi revisionati hanno inoltre evidenziato una proliferazione patologica di linfociti in risposta all'esposizione al tossoide tetanico e all'antigene *Candida albicans* nelle persone che hanno fatto il vaccino anti morbillo.<sup>5</sup> Infine si è scoperto che i vaccini DTP, DP e anti pertosse sono in grado di provocare risposte immunologiche (proliferazione di linfociti e produzione di varie citochine) contro diversi antigeni.<sup>5</sup> La reale attinenza di tali scoperte con gli effetti immunologici aspecifici dei vaccini, rimane non chiara.

Prese insieme, le due revisioni sistematiche suggeriscono che i vaccini possono provocare effetti aspecifici, ma le prove di ciò sono deboli. Dopo aver esaminato entrambi gli studi, il gruppo di esperti del WHO (SAGE), ha legittimamente deciso che non ci fosse alcun bisogno di modificare gli attuali calendari vaccinali e le politiche di vaccinazione.<sup>6</sup>

Probabilmente il messaggio più importante di queste revisioni sistematiche condotte in maniera così esemplare, è che qualunque studio basato sull'osservazione non potrà mai condurre alla verità sugli effetti aspecifici dei vaccini pediatrici.

Le faziosità e i fattori confondenti intrinseci (specialmente quelli sconosciuti) non possono essere eliminati continuando a condurre gli studi nello stesso modo. Se non è possibile produrre prove randomizzate e controllate, l'unica alternativa è progettare uno studio di osservazione su larga scala basato su metodi innovativi per individuare i confondenti e condotto sulla base di protocolli standard in setting e paesi differenti. Una simile coordinazione, standardizzazione e approccio sistematico è urgente ed indispensabile nella ricerca immunologica sugli effetti aspecifici.

Il rapido progresso nei metodi e nelle tecnologie immunologiche potrebbe ulteriormente complicare la base delle prove scientifiche se provocano una proliferazione di studi che riportano nuove variabili immunologiche di cui non si conosce la rilevanza clinica. Idealmente, i lavori condotti in campo epidemiologico ed immunologico, dovrebbero essere integrati. Se non si avanza simultaneamente, è altamente probabile che le revisioni sistematiche possano essere aggiornate tra cinque o dieci anni.

---

## Note

Conflitti di interessi: ho letto e compreso la politica del gruppo BMJ sulla dichiarazione di interessi e dichiaro di non avere alcun conflitto in essere.

**Provenienza e revisione paritaria: commissionata e non condotta esternamente.**

### References

1. Aaby P, Ravn H, Roth A, et al. Early diphtheria-tetanus-pertussis vaccination associated with higher female mortality and no difference in male mortality in a cohort of low birthweight children: an observational study within a randomised trial. *Arch Dis Child* 2012;97:685-91. [doi:10.1136/archdischild-2011-300646](https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-300646) [pmid:22331681](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22331681/). [PMC free article] [PubMed]
2. Vaugelade J, Pinchinat S, Guiella G, Elguero E, Simondon F. Non-specific effects of vaccination on child survival: prospective cohort study in Burkina Faso. *BMJ* 2004;329:1309 [doi:10.1136/bmj.38261.496366.82](https://doi.org/10.1136/bmj.38261.496366.82) [pmid:15550402](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15550402/). [PMC free article] [PubMed]
3. Krishnan A, Srivastava R, Dwivedi P, Ng N, Byass P, Pandav CS. Non-specific sex-differential effect of DTP vaccination may partially explain the excess girl child mortality in Ballabgarh, India. *Trop Med Int Health* 2013;18:1329-37. [doi:10.1111/tmi.12192](https://doi.org/10.1111/tmi.12192) [pmid:24103109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24103109/). [PubMed]
4. Higgins JPT, Soares-Weiser K, López-López JA, et al. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ* 2016;355:i5170.
5. Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F, et al. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ* 2016;355:i5225.
6. World Health Organization. SAGE. Evidence based recommendations on non-specific effects of BCG, DTP-containing and measles-containing vaccines on mortality in children under 5 years of age. [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_NSE\\_Backgroundpaper\\_final.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_NSE_Backgroundpaper_final.pdf?ua=1)

Articles from The BMJ are provided here courtesy of **BMJ Publishing Group**