

# Più visite al Pronto Soccorso o ricoveri ospedalieri nelle femmine dopo la vaccinazione MMR dei 12 mesi, ma nessuna differenza dopo le vaccinazioni somministrate nel periodo precedente.

Kumanan Wilson<sup>a,b,c,\*</sup>, Robin Ducharme<sup>b,c,d</sup>, Brian Warde<sup>e</sup>, Steven Hawken<sup>b,c,d</sup>

<sup>a</sup> Department of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada

<sup>b</sup> Clinical Epidemiology Program, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa, ON, Canada

<sup>c</sup> ICES@uOttawa, Ottawa Hospital Research Institute, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada

<sup>d</sup> Department of Epidemiology and Community Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada

<sup>e</sup> Research Institute of the McGill University Health Centre, Montreal, QC, Canada

---

## Estratto

---

**Background:** studi precedenti hanno suggerito che il sesso di un bambino può essere un predittore di reazioni al vaccino.

**Metodi:** Abbiamo utilizzato un progetto di serie di casi auto controllati, un'estensione della metodologia di coorte retrospettiva che controlla i fattori di confondimento fissi utilizzando un approccio di modellazione di Poisson condizionale. Abbiamo confrontato un periodo di rischio immediatamente successivo alla vaccinazione con un periodo di controllo più lontano dalla vaccinazione in ogni bambino e stimato l'incidenza relativa delle visite al Pronto Soccorso e/o ricoveri ospedalieri dopo le vaccinazioni a 2, 4, 6 e 12 mesi per indagare l'effetto del sesso sull'incidenza relativa. Tutti i bambini nati in Ontario, Canada tra il aprile 2002 e il marzo 2009 erano idonei per l'inclusione nello studio.

**Risultati:** nelle analisi che combinavano le vaccinazioni a 2, 4 e 6 mesi e esaminando separatamente queste vaccinazioni, non vi era alcuna relazione significativa tra l'incidenza relativa di un evento e il sesso del bambino. A 12 mesi, abbiamo osservato un effetto significativo del sesso, con il sesso femminile associato ad una significativa maggiore incidenza relativa di eventi ( $P = 0.0027$ ). Il rapporto di incidenza relativa (IC 95%) comparando le femmine ai maschi dopo la vaccinazione a 12 mesi è stato 1,08 ( 1,03 - 1,14), che si traduce in 192 eventi in eccesso per 100.000 femmine vaccinate rispetto al numero di eventi che si sarebbero verificati in 100.000 maschi vaccinati.

**Conclusioni:** poiché il vaccino MPR viene somministrato a 12 mesi in Ontario, i nostri risultati suggeriscono che le ragazze possono avere una maggiore reattogenicità del vaccino MPR che può essere indicativo di differenze di sesso generale nelle risposte al virus del morbillo.

---

## 1. Introduzione

Mentre le vaccinazioni pediatriche sono state chiaramente dimostrate come sicure ed efficaci, nel processo di creazione di immunità possono verificarsi lievi reazioni che possono comportare l'utilizzo dei servizi di assistenza sanitaria. Identificare i bambini a maggior rischio di questi eventi dopo la vaccinazione è importante ai fini della comunicazione del rischio ai genitori e anche per fornire informazioni sulla fisiopatologia di questi eventi. Precedenti studi hanno dimostrato che il sesso di un bambino può essere un importante fattore predittivo delle reazioni vaccinali, con le femmine a maggiore rischio di eventi avversi, in particolare nei casi di giovani donne che hanno ricevuto la vaccinazione contro la rosolia [1] e nelle bambine che hanno ricevuto i vaccini ad alta titolazione, adesso interrotti, contro il morbillo [2-6].

Abbiamo precedentemente dimostrato che l'utilizzo aggregato dei servizi sanitari funge da utile surrogato per le reazioni successive alla vaccinazione [7,8]. Utilizzando il disegno di serie di casi autocontrollati e la rappresentazione grafica degli eventi prima e dopo la vaccinazione, abbiamo identificato una marcata riduzione degli eventi prima di tutte le vaccinazioni pediatriche coerentemente con l'effetto del 'vaccinato sano' [9,10]. Non abbiamo osservato un aumento degli eventi dopo la somministrazione dei vaccini non vivi a 2, 4 e 6 mesi di età durante i primi 3 giorni successivi alla vaccinazione, previsto come periodo di rischio [9]. Tuttavia, qualsiasi effetto può essere stato oscurato dall'effetto del vaccinato sano e quando abbiamo esaminato il vaccino contro la pertosse della cellula intera più reattogena, un aumento degli eventi era evidente nelle prime

24 ore [8]. Abbiamo anche identificato un aumento significativo dell'incidenza di ricoveri ospedalieri o visite in Pronto Soccorso da 4 a 12 giorni dopo la vaccinazione dei 12 mesi (MPR) rispetto a un periodo di controllo (Incidenza relativa (IC 95%) = 1,33 ( 1,29- 1,38) [10] Questo periodo di rischio è coerente con il periodo biologicamente previsto e gli studi precedenti e anche la nostra stima delle convulsioni febbrili era coerente con stime precedenti [ 11-14].

Utilizzando la nostra infrastruttura analitica esistente, abbiamo cercato di esaminare l'associazione tra sesso e l'utilizzo dei servizi sanitari in seguito a vaccinazioni pediatriche standard, definite come visite di Pronto Soccorso (PS) o ricoveri ospedalieri, durante un periodo pre-specificato "a rischio" dopo la vaccinazione.

## 2. Metodi

Abbiamo condotto questo studio utilizzando VISION (Vaccine and Immunization Surveillance in Ontario) (Sorveglianza sui Vaccini e Immunizzazioni in Ontario), un'infrastruttura di analisi che è stata creata utilizzando dati amministrativi sanitari collegati per monitorare la sicurezza e l'efficacia del vaccino in Ontario [7]. Utilizzando questa infrastruttura, abbiamo esaminato l'effetto del sesso sui tassi di visite in PS e / o ricoveri ospedalieri entro periodi di rischio predefiniti in seguito a vaccinazioni pediatriche standard somministrate a 2, 4, 6 e 12 mesi nei bambini nati tra il 1° aprile 2002 e il 31 marzo 2009. In Ontario, Canada, i vaccini pediatrici standard somministrati a 2, 4 e 6 mesi di età durante il nostro periodo di studio includevano quelli contro difterite, pertosse, tetano, poliomelite, haemophilus influenzae di tipo b (Hib) come singola vaccinazione e pneumococco come una vaccinazione separata. Le vaccinazioni raccomandate a 12 mesi consistevano in un vaccino contro il morbillo, la parotite e la rosolia (vaccino MPR) per tutto il periodo di studio e inoltre, a partire dal settembre 2004, un vaccino contro la malattia da meningococco (tipo C) è stato aggiunto al programma di vaccinazioni raccomandate a 12 mesi di età.

Il nostro studio ha incluso tutti i bambini nati in Ontario tra il 1° aprile 2002 e il 31 marzo 2009, che erano presenti nel Database delle Persone Registrate dell'Institute for Clinical Evaluative Sciences (Istituto per le Scienze Cliniche Valutative). Abbiamo accertato gli eventi di vaccinazione per la nostra coorte di studio a 2, 4, 6 e 12 mesi utilizzando i codici di fatturazione generali per la vaccinazione nella Banca Dati del Piano di Assicurazione Sanitaria dell'Ontario, compresi i vaccini somministrati nelle date di scadenza esatte, nonché quelli che sono stati somministrati fino a 14 giorni prima o 40 giorni dopo le scadenze. Abbiamo identificato i ricoveri ospedalieri per la nostra coorte di studio utilizzando la Banca Dati di Scarico dell'Estratto del Canadian Institute for Health Information (Istituto Canadese per l'Informazione sulla Salute) e le visite ER utilizzando il Sistema Nazionale di Registrazione delle Cure Ambulatoriali. Abbiamo valutato la gravità relativa delle visite ER confrontando i punteggi medi del Triage e Scala dell'Acuità Canadese (CTAS) tra i sessi [15].

Per condurre la nostra analisi delle visite in PS o dei ricoveri dopo l'immunizzazione, abbiamo utilizzato il modello di serie di casi autocontrollati (SCCS) in cui i soggetti di studio individuali svolgono il proprio controllo. Nel modello SCCS, l'analisi include solo individui che sono stati sia vaccinati e che hanno avuto un evento di rilievo durante il periodo di osservazione. Il tasso di sintomi giornaliero viene confrontato tra un periodo "a rischio" e un periodo di controllo, che è sufficientemente lontano dal momento della vaccinazione per cui è improbabile che un vaccino abbia causato il sintomo [6]. Per ogni individuo, la data indice per l'esposizione è la data della vaccinazione. Il tempo di follow-up per ogni individuo è diviso in tre intervalli distinti: un periodo esposto (o periodo "a rischio"), un periodo non esposto (o periodo di controllo) e un periodo di pulizia tra i periodi esposti e non esposti. La nostra selezione dei periodi "a rischio" e di controllo si basava sul nostro precedente studio delle visite in PS e/o ospedalizzazioni in seguito a vaccinazioni a 2, 4, 6 e 12 mesi [9,10]. Per le vaccinazioni a 2, 4 e 6 mesi, il periodo a rischio andava da 0 a 2 giorni dopo la vaccinazione e il periodo di controllo da 9 a 18 giorni dopo la vaccinazione. Per la vaccinazione a 12 mesi, il periodo "a rischio" andava da 4 a 12 giorni dopo la vaccinazione e il periodo di controllo da 20 a 28 giorni dopo la vaccinazione. Abbiamo calcolato l'incidenza relativa del complesso dei sintomi (visite in PS e/o ricoveri ospedalieri) nel periodo esposto rispetto al periodo non esposto utilizzando un modello di regressione di Poisson condizionale a effetti fissi. Il modello di regressione è controllato per il periodo di esposizione e per i singoli pazienti, consentendo così a ciascun individuo di fungere da controllo personale. Per controllare la dipendenza di eventi multipli che si verificano vicini nel tempo (ad esempio una visita in PS che porta a un ricovero, o visite in PS

periodiche), ogni individuo è stato classificato come avente "uno o più eventi" o "nessun evento" in ciascuno dei periodi "a rischio" e di controllo.

Al fine di determinare se l'incidenza relativa della sintomatologia variava tra maschi e femmine, abbiamo incluso un termine di interazione di rischio in base al sesso nel modello di Poisson condizionale del SCCS. Un test del rapporto di verosimiglianza viene utilizzato per confrontare il modello completo, compreso il termine di interazione, con il modello ridotto senza il termine di interazione, al fine di verificare se il termine di interazione è statisticamente significativo [16]. La stima dei parametri di questo termine di interazione può essere esponenziata per produrre un "rapporto di incidenza relativa" (RIR) che è equivalente al rapporto di incidenza relativa nelle femmine con l'incidenza relativa nei maschi: una misura intuitiva della grandezza della differenza delle relative incidenze per le femmine contro i maschi. Questo RIR ha l'ulteriore vantaggio di permetterci di superare l'impatto dell'effetto 'vaccinato sano', la decisione dei genitori e degli operatori sanitari di rinunciare alla vaccinazione quando un bambino è gravemente malato, con conseguente somministrazione di vaccini a bambini che sono in una condizione relativamente sana [7,8]. Tale effetto si traduce in una marcata riduzione degli eventi prima della vaccinazione e può attenuare l'osservazione di un effetto nel periodo immediatamente successivo alla vaccinazione. Tuttavia, il pregiudizio dovuto all'effetto del vaccinato sano viene in gran parte annullato prendendo il rapporto di incidenza relativa in due sottogruppi (M e F) in cui l'effetto del vaccinato sano si manifesta in modo simile.

Abbiamo calcolato gli eventi in eccesso per 100.000 vaccinati utilizzando il seguente approccio descritto in maggior dettaglio altrove [17]:

*Per un gruppo:*

Eventi ogni 100.000 esposizioni

$$= \frac{100.000}{(N_{\text{sposti}} / (RI - 1/RI) \times E_{\text{rischio}})} \quad (\text{A})$$

dove  $N_{\text{sposti}}$  è il numero di individui vaccinati,  $RI$  è l'incidenza relativa di eventi tra periodi a rischio comparati a periodi di controllo e  $E_{\text{rischio}}$  è il numero di eventi nel periodo a a rischio.

*Per confrontare il rischio in eccesso tra due gruppi:*

Quando il rischio in eccesso viene confrontato tra due gruppi, deve essere considerato un rischio di base comune. Ciò si ottiene mettendo in comune le esposizioni totali e riunendo gli eventi totali nel gruppo di controllo e riorganizzando l'espressione di incidenza relativa.

Eventi ogni 100.000 maschi

$$= \frac{100.000}{(N_{\text{sposti}} (M+F) / (RIM - 1) \times E_{\text{controllo}} (M+F))} \quad (\text{B})$$

Eventi ogni 100.000 femmine

$$= \frac{100.000}{(N_{\text{sposti}} (M+F) / (RIF - 1) \times E_{\text{controllo}} (M+F))} \quad (\text{C})$$

dove  $N_{\text{sposti}} (M+F)$  è il totale in entrambi i gruppi che sono stati vaccinati,  $RIF$  e  $RIM$  sono le stime di incidenza relativa specifiche per sesso e  $E_{\text{controllo}} (M+F)$  è il numero di eventi nel periodo di controllo per maschi più femmine.

Il numero in eccesso di eventi nelle femmine in confronto ai maschi è semplicemente la differenza tra i calcoli tra gli eventi in eccesso: (C)-(B).

### 2.1 Analisi di sensibilità

Abbiamo condotto diverse analisi di sensibilità per valutare la robustezza delle nostre conclusioni. Abbiamo esaminato l'impatto della vaccinazione sull'incidenza delle visite in PS e dei ricoveri separatamente. Per la vaccinazione dei 12 mesi, abbiamo confrontato l'incidenza relativa in un periodo di pre-vaccinazione da 30 a 8 giorni prima della vaccinazione rispetto al precedente periodo di controllo post-vaccinazione di 20-28 giorni. Abbiamo anche confrontato l'età al momento del ricevimento della vaccinazione dei 12 mesi per maschi e femmine. Abbiamo condotto la nostra analisi di 12 mesi per il periodo che va dal 1 aprile 2002 al 31 marzo 2004 (prima dell'introduzione del vaccino Men-C) per valutare se l'effetto osservato fosse indipendente dall'aggiunta di questo vaccino al programma raccomandato. Inoltre, abbiamo condotto un'analisi limitata che eliminava le diagnosi che erano improbabili che fossero secondarie alle reazioni del vaccino.

## 3. Risultati

La nostra analisi includeva dati sui bambini nati tra il 1 aprile 2002 e il 31 dicembre 2009. Per l'analisi combinata delle vaccinazioni a 2, 4 e 6 mesi, i dati erano disponibili per 1.866.136 vaccinazioni su 703.156 bambini. Per la nostra analisi della vaccinazione a 12 mesi i dati erano disponibili per 548.422 bambini vaccinati.

Per le vaccinazioni a 2, 4 e 6 mesi combinati, l'incidenza relativa di eventi (IC 95%) nelle prime 72 ore dopo la vaccinazione rispetto al periodo di controllo è stata di 0,69 (da 0,67 a 0,71 ). Non abbiamo osservato alcuna relazione tra l'incidenza relativa di un evento e il sesso del bambino ( $p = 0,76$ ). Quando abbiamo considerato ciascuna vaccinazione separatamente, non abbiamo osservato differenze statisticamente significative tra maschi e femmine a 2, 4 o 6 mesi (Tabella 1a-c).

Per la vaccinazione dei 12 mesi, l'incidenza relativa di eventi (IC al 95%) dal 4° al 12° giorno dopo la vaccinazione rispetto al periodo di controllo era 1,35 (1,31-1,38). Abbiamo osservato una relazione significativa tra il sesso e l'incidenza relativa di eventi avversi dopo la vaccinazione dei 12 mesi, con il sesso femminile associato ad un'incidenza relativa significativamente maggiore ( $p = 0,0027$ ). Il rapporto di incidenza relativa (IC 95%) comparando le femmine coi maschi era 1,08 (1,03 -1,14), che si traduce in 192 eventi in eccesso per 100.000 femmine vaccinate rispetto al numero di eventi che si sarebbero verificati in 100.000 maschi vaccinati, o un evento aggiuntivo per ogni 520 femmine vaccinate (tabella 1d). La stragrande maggioranza degli eventi osservati erano visite in PS (~ 97%). Il punteggio medio CTAS sia nei maschi che nelle femmine era 3,4, suggerendo un'acuità simile di presentazione. In entrambi i maschi e le femmine, le prime 5 diagnosi più responsabili di visite in PS e/o ricoveri (basate sui codici ICD- 10) entro il periodo di rischio successivo alla vaccinazione a 12 mesi sono state: otite media, infezione acuta del tratto respiratorio superiore (URI) , febbre, infezione virale e gastroenterite e colite non infettive. La Fig. 1 mostra la distribuzione di frequenza dell'evento delle visite in PS e dei ricoveri in prossimità della vaccinazione con l'indice a 6 mesi e la Fig. 2 per la vaccinazione a 12 mesi.

### 3.1 Analisi di sensibilità

Nella nostra analisi di sensibilità esaminando separatamente le visite in PS e i ricoveri dopo la vaccinazione a 12 mesi, abbiamo rilevato che la stragrande maggioranza degli eventi osservati erano visite in PS (~ 97%). I risultati delle sole visite in PS erano quasi identici a quelli ottenuti per le visite in PS e i ricoveri insieme. I modelli generali erano simili ma attenuati per i soli ricoveri.

In un'altra analisi di sensibilità utilizzando un periodo di controllo pre-vaccinazione da 30 a 8 giorni prima della vaccinazione a 12 mesi, abbiamo comunque osservato un RIR significativo, sebbene ridotto, per le

femmine rispetto ai maschi (RIR (IC 95% = 1,05) (da 1,00 a 1,09 ), p = 0,048.

Per escludere la possibilità che il momento di somministrazione della vaccinazione a 12 mesi avesse un ruolo nella spiegazione dei nostri risultati, abbiamo confrontato la distribuzione dell'età alla somministrazione del vaccino a 12 mesi nei maschi rispetto alle femmine. L'età media alla vaccinazione a 12 mesi era di 381,45 giorni nelle femmine e 381,42 nei maschi. L'età mediana era di 376 giorni, il 10° percentile di età era di 367 giorni e il 90° percentile era di 405 giorni sia nei maschi che nelle femmine.

Nella nostra analisi di 12 mesi per il periodo precedente all'introduzione del vaccino Men-C, abbiamo osservato un RIR simile per il confronto tra ragazze e ragazzi, come osservato nella nostra analisi principale durante l'intero periodo di studio (Tabella 2).

Abbiamo effettuato un'analisi degli eventi limitata per la vaccinazione a 12 mesi in cui abbiamo escluso gli incontri ospedalieri e in PS in cui la diagnosi più responsabile riguardava le patologie endocrine, nutrizionali e metaboliche, i disturbi mentali e comportamentali, ferite e traumi, ustioni, anomalie congenite e neoplasie. Abbiamo osservato un RIR (IC 95%) di 1,09 (1,03, 1,15) per le femmine rispetto ai maschi, che è simile al risultato della nostra analisi non limitata (Tabella 3). Abbiamo ulteriormente ristretto la definizione dell'evento includendo solo tipi specifici di eventi avversi che ci si aspetterebbero dopo il vaccino MPR. I quattro tipi di eventi inclusi, basati sui codici ICD-10, erano: febbre, eruzione cutanea, convulsioni febbrili ed enanthema virale [13, 10]. I risultati di questa analisi ristretta hanno mostrato un RIR molto più grande per le femmine rispetto ai maschi di 1,23 (IC 95% 0,99, 1,51) p = 0,06, che non ha raggiunto la significatività statistica nominale a causa della perdita di eventi con la definizione dell'evento limitato (Tabella 4 ). Le incidenze relative più elevate nelle ragazze rispetto ai ragazzi sono state esposte per ciascuno dei quattro tipi di eventi, anche se nessuno ha raggiunto un significato statistico nominale.

## Tabella 1

(a) visite in ER e/o ospedalizzazione dopo la vaccinazione dei 2 mesi (difterite tetano, pertosse, polio, HiB e pneumococco) in generale e per sesso.

Sesso	Bambini vaccinati	Eventi durante periodo a rischio (giorni 0-2)	Eventi durante periodo di controllo (giorni 9-18)	Incidenza relativa degli eventi (IC, 95%)	Tasso di incidenza relativa (IC, 95%)	Tasso di incidenza relativa valore p
Generale	645.109	2315	8826	0,79 (0,75-0,82)		
Maschi	328.742	1270	4870	0,78 (0,74-0,83)	Rif [1]	
Femmine	316.367	1045	3956	0,79 (0,74-0,85)	1,01 (0,92-1,11)	0,7843

(b) visite ER e/o ospedalizzazione dopo la vaccinazione dei 4 mesi (difterite, tetano, pertosse, polio, HiB e pneumococco) in generale e per sesso.

Sesso	Bambini vaccinati	Eventi durante periodo a rischio (giorni 0-2)	Eventi durante periodo di controllo (giorni 9-18)	Incidenza relativa degli eventi (IC, 95%)	Tasso di incidenza relativa (IC, 95%)	Tasso di incidenza relativa valore p
Generale	622.631	1796	8000	0,67 (0,64-0,71)		
Maschi	317.125	996	4429	0,67 (0,63-0,72)		
Femmine	305.506	800	3571	0,67 (0,62-0,74)	1,00 (0,90-1,10)	0,9422

(c) visite ER e/o ospedalizzazione dopo la vaccinazione dei 6 mesi (difterite, tetano, pertosse, polio, HiB e pneumococco) in generale e per sesso.

Sesso	Bambini vaccinati	Eventi durante periodo a rischio (giorni 0-2)	Eventi durante periodo di controllo (giorni 9-18)	Incidenza relativa degli eventi (IC, 95%)	Tasso di incidenza relativa (IC, 95%)	Tasso di incidenza relativa valore p
Generale	508.396	1741	8795	0,59 (0,56-0,63)		
Maschi	304.147	933	4803	0,58 (0,54-0,63)		
Femmine	294.249	808	3992	0,61 (0,56-0,65)	1,04 (0,94-1,16)	0,4347

(d) visite eER e/o ospedalizzazione dopo la vaccinazione dei 12 mesi (MPR e Men-C) in generale e per sesso

Sesso	Bambini vaccinati	Eventi durante periodo a rischio (giorni 4-12)	Eventi durante periodo (giorni 20-28)	Incidenza relativa degli eventi (IC, 95%)	Tasso di incidenza relativa (IC 95%)	Tasso di incidenza relativa valore p
Generale	548.422	12.996	9650	1,35 (1,31-1,38)		
Maschi	278.276	6871	5296	1,30 (1,25-1,34)		
Femmine	270.146	6125	4354	1,41 (1,35-1,46)	1,08 (1,03-1,14)	0,0027

## 4. Discussione

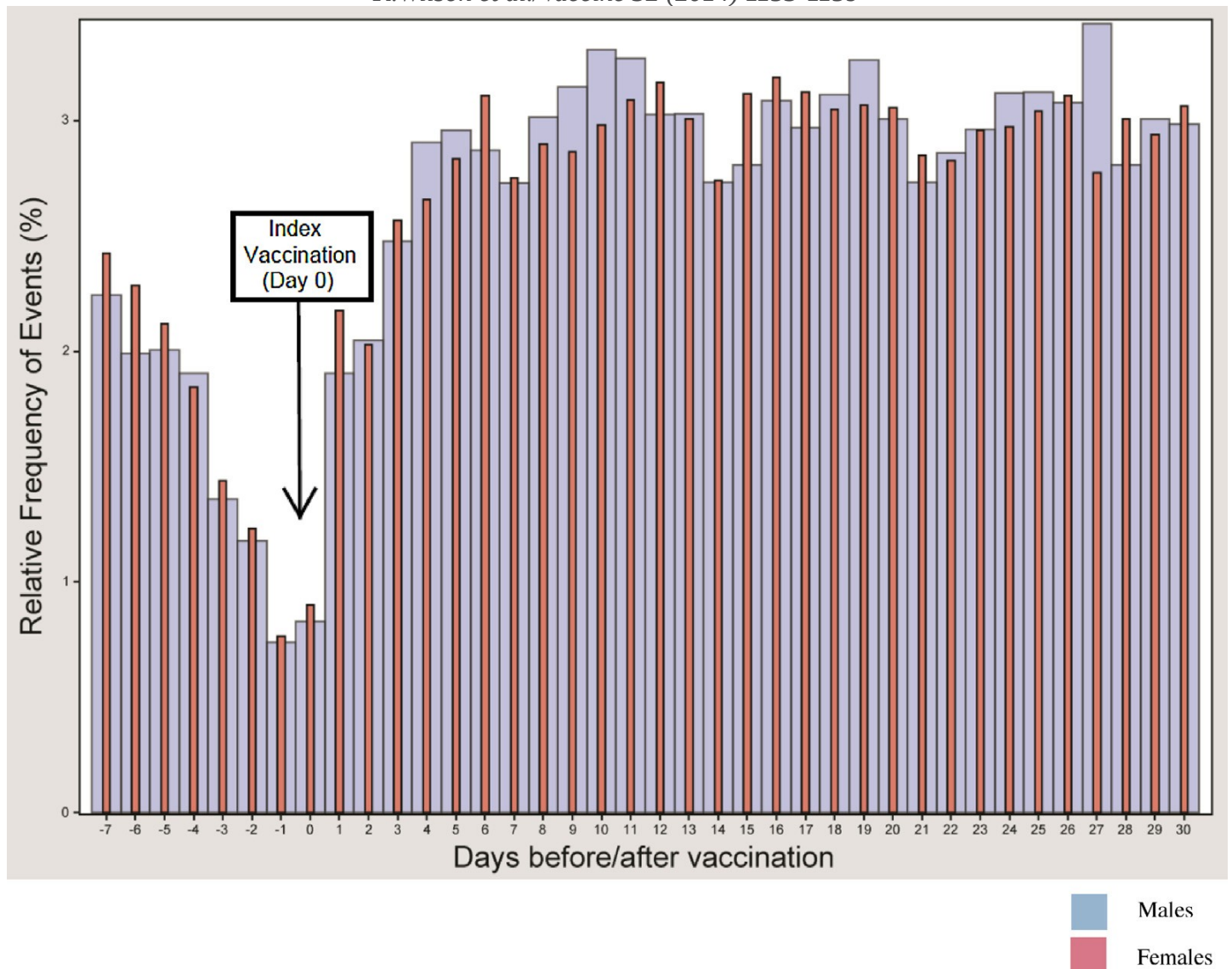
Abbiamo dimostrato che le femmine hanno avuto un aumentato rischio di visite in PS e/o ospedalizzazioni durante un determinato periodo "a rischio", immediatamente dopo la vaccinazione a 12 mesi, ma non le vaccinazioni a 2, 4 e 6 mesi. L'aumento del rischio associato al sesso femminile si traduce in 192 eventi in eccesso nelle femmine rispetto ai maschi, per ogni 100.000 bambini vaccinati. Come notato in precedenza, il vaccino somministrato di routine a 12 mesi in Ontario durante l'intero periodo di studio era

MPR. Un vaccino per la malattia da meningococco (tipo C) è stato aggiunto al programma di immunizzazione finanziato pubblicamente dall'Ontario nel settembre 2004. Il periodo di tempo per l'aumento delle visite in PS o delle ospedalizzazioni dopo la vaccinazione a 12 mesi è coerente con il periodo di rischio noto dopo la vaccinazione MPR [ 11, 13, 18].

Le nostre osservazioni potrebbero essere spiegate sia da differenze di genere - la distinzione socialmente costruita tra i sessi, che dalle differenze di sesso - le differenze fisiologiche tra maschi e femmine. Se le differenze di genere rappresentassero la nostra osservazione, una spiegazione sarebbe che i genitori rispondono in modo diverso a reazioni avverse simili tra ragazzi e ragazze, e sono più propensi a cercare assistenza medica per le ragazze. La nostra analisi non è in grado di trovare prove a supporto o confutare questa ipotesi, anche se potremmo aspettarci una minore acutezza della presentazione nelle ragazze se questo fosse il caso. Al contrario, è riconosciuto nella letteratura medica che esistono importanti differenze fisiologiche tra maschi e femmine che regolano le loro risposte alle infezioni e ai vaccini [ 19- 22]. Ad esempio, gli estrogeni possono potenziare le risposte anticorpali agli antigeni, mentre sia il progesterone che gli androgeni tendono ad avere azioni immunoregolatrici o immunosoppressive [ 20, 22, 23].

**Fig 1** Distribuzione della frequenza delle visite ER e dei ricoveri ospedalieri in prossimità della vaccinazione di 6 mesi (difterite, pertosse, tetano, polio, haemophilus influenzae tipo b (Hib) e pneumococco), per sesso.

*K.Wilson et al./Vaccine 32 (2014) 1153-1159*

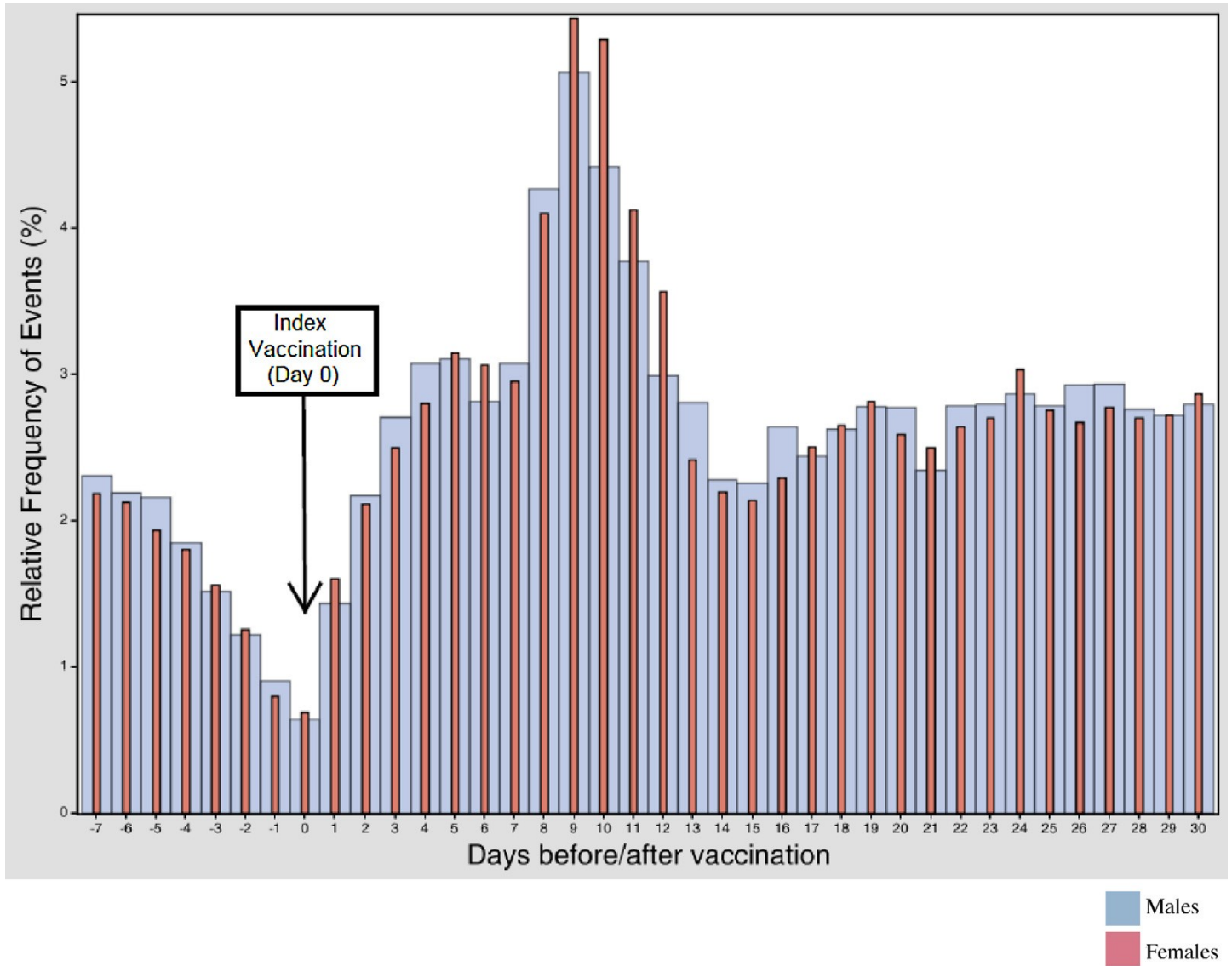


Frequenza relativa degli eventi  
Giorni prima/dopo la vaccinazione  
Vaccinazione indice (giorno 0)

■ Males  
■ Females

Maschi  
Femmine

**Fig 2** Distribuzione di frequenza delle visite ER e dei ricoveri ospedalieri in prossimità della vaccinazione dei 12 mesi (MMR e Men-C), per sesso.



Frequenza relativa degli eventi  
Giorni prima/dopo la vaccinazione  
Vaccinazione indice (giorno 0)

Maschi  
Femmine

Le differenze di sesso nelle risposte immunitarie ai vaccini contro il morbillo sono state certamente osservate sia in termini di immunogenicità [ 21, 24] che di reattogenicità a breve termine sia per i vaccini contro la rosolia attiva-attenuata [1] sia per i vaccini contro il morbillo con alta titolazione e titolazione standard [4, 25, 26]. La reattogenicità specifica del sesso del vaccino contro la rosolia (principalmente artralgia) sembra essere limitata alle giovani donne post-menarca; ovviamente non la popolazione oggetto del presente studio. Diversi

studi sulla reattogenicità a breve termine dopo il vaccino contro il morbillo a titolo standard hanno rilevato un aumento dei tassi di reazioni nelle ragazze, caratterizzate principalmente da febbre e eruzioni cutanee, che sono manifestazioni della risposta immunitaria cellulare [ 25, 26]. Nel nostro studio, le principali ragioni per la visita in PS nelle ragazze sono state URI acuta (13,4%) otite media (13,3%) e febbre (12,1%), con eruzioni cutanee come sesta diagnosi più comune, che si verificano nel 3,7% delle visite in PS nelle ragazze. Precedenti studi hanno anche dimostrato un aumento del tasso di eventi avversi a lungo termine e gravi nelle ragazze a seguito di vaccinazione contro il morbillo con alto titolo rispetto ai maschi [2-6] sebbene non tutti gli studi abbiano osservato questa differenza di sesso [27]. Ad esempio, Aaby et al. hanno dimostrato che le ragazze che avevano ricevuto un vaccino ad alta titolazione, che era precedentemente utilizzato nei paesi in via di sviluppo, avevano un tasso di mortalità significativamente più alto rispetto a quelli che avevano ricevuto il vaccino a poliovirus inattivato [5]. Nessuna differenza significativa nel tasso di mortalità è stata osservata nei ragazzi. La ragione di questo effetto specifico per il sesso non è ancora chiara sebbene uno studio abbia attribuito il rischio ai vaccini DPT e IPV somministrati dopo il vaccino contro il morbillo ad alto titolo [28]. L'osservazione ha contribuito alla raccomandazione di ritirare il vaccino con alta titolazione [29].

## Tabella 2

Visite in ER e/o ospedalizzazione dopo la vaccinazione dei 12 mesi (solo MPR (2002-2004), in generale e per sesso.

Sesso	Bambini vaccinati	Eventi durante periodo a rischio (giorni 4-12)	Eventi durante periodo di controllo (giorni 20-28)	Incidenza relativa degli eventi (CI, 95%)	Tasso di incidenza relativa (IC, 95%)	Tasso di incidenza relativa, valore <i>p</i>
Generale	147.320	3.181	2.228	1,43 (1,35-1,51)		
Maschi	74.965	1.676	1.251	1,34 (1,25-1,44)		
Femmine	72.355	1.505	977	1,54 (1,42-1,67)	1,15 (1,03-1,28)	0,0139

## Tabella 3

Visite in ER e/o ospedalizzazione dopo la vaccinazione dei 12 mesi (eventi limitati) in generale e per sesso.

Generale	548.422	11.854	8.376	1,42 (1,38-1,46)		
Maschi	278.276	6.245	4.584	1,36 (1,31-1,42)	Ref [1]	
Femmine	270.146	5.609	3.792	1,47 (1,42-1,54)	1,09 (1,03-1,15)	0,0041

## Tabella 4

Visite in ER e/o ospedalizzazione dopo la vaccinazione dei 12 mesi (tipi di evento limitati: febbre, convulsioni febbrili, eruzioni cutanee, enanthema virale) in generale e per sesso.

Generale	548.422	1077	502	2,15 (1,93-2,39)		
Maschi	278.276	529	272	1,94 (1,68-2,25)		
Femmine	270.146	548	230	2,38 (2,04-2,78)	1,23 (0,99-1,51)	0,0610

È stato ipotizzato che il tasso di eventi avversi a breve termine a seguito della vaccinazione contro il morbillo possa essere associato a livelli più bassi di anticorpi materni [24,30] e che le ragazze abbiano perso anticorpi materni contro il morbillo più rapidamente rispetto ai maschi [30]. Anche un possibile legame con la vitamina A è stato identificato con uno studio che riportava maggiori riduzioni dei livelli di vitamina A nelle ragazze che ricevono il vaccino contro il morbillo rispetto ai maschi [31]. La carenza di vitamina A è associata ad un aumento della morbilità e della mortalità del morbillo e il vaccino MPR produce una lieve reazione al morbillo che può essere più grave con carenza di vitamina A. Tuttavia, non ci sono dati che suggeriscano che le bambine di 12 mesi di età in Ontario abbiano livelli di vitamina A più bassi rispetto ai loro coetanei maschi. Le nostre scoperte potrebbero anche essere spiegate dal peso corporeo relativamente più basso delle ragazze rispetto ai ragazzi al momento della vaccinazione e, di conseguenza, dalla ricezione di una dose comparativamente più alta di vaccino dopo l'aggiustamento secondo il peso [32]. Un'altra possibile spiegazione si trova nell'osservazione che le ragazze rispondono in modo diverso al virus del morbillo in generale [19, 33]. Dato che il vaccino contro il morbillo funziona creando una lieve malattia simile al morbillo, ci si potrebbe aspettare una risposta diversa a questa malattia tra ragazzi e ragazze.

Mentre abbiamo osservato una risposta secondo il sesso diversa al vaccino a 12 mesi, non abbiamo osservato lo stesso effetto dopo le vaccinazioni a 2, 4 e 6 mesi. Ciò potrebbe essere una conseguenza della minore frequenza generale di eventi con questi ultimi vaccini o potrebbe rappresentare la differenza tra i vaccini a virus vivo e



quelli a virus non vivo [34].

Il nostro studio ha punti di forza importanti. Per quanto ne sappiamo, questo è il più grande studio che esamina il sesso come un predittore dell'utilizzo dei servizi sanitari dopo l'immunizzazione. L'uso del progetto di studio SCCS ci ha permesso di adattarci a fattori confondenti fissi. L'uso di rapporti di incidenza relativi per confrontare le incidenze relative degli eventi tra i sessi ci consente di adattarci ai fattori confondenti temporali come l'effetto del vaccinato sano [8]. Il nostro studio ha anche limitazioni che includono l'uso di codici di vaccinazione generali. Sebbene non possiamo essere certi che le vaccinazioni somministrate a 2, 4, e 6 mesi di età siano quelle raccomandate nel Programma di immunizzazione dell'Ontario, sarebbe altamente improbabile che rappresentassero altre vaccinazioni. Nella nostra analisi diamo per scontato che i periodi di rischio e di controllo siano coerenti tra maschi e femmine. Sebbene sia possibile che questi possano differire, ciò non è evidente ad un'ispezione visiva dei dati. Una limitazione di tutte le analisi SCCS è la possibilità di esposizioni temporali coincidenti. Un possibile esempio in questo caso potrebbe essere l'esposizione diurna che, teoricamente, potrebbe influenzare i sessi in modo diverso per quanto riguarda l'utilizzo dei servizi sanitari. Infine, le principali diagnosi associate alle visite in PS e ai ricoveri ospedalieri non sono state convalidate.

## 5. Conclusione

Abbiamo osservato che l'incidenza relativa di visite in PS e / o ospedalizzazioni dopo l'immunizzazione a 12 mesi durante un periodo a rischio rispetto a un periodo di controllo era più alta per le femmine che per i maschi. I nostri risultati sono generatori di ipotesi, ma sollevano la possibilità che le differenze di sesso nella reattogenicità a breve termine in seguito alla vaccinazione di routine MPR a 12 mesi possano fornire informazioni sulle conseguenze molto più gravi della vaccinazione contro il morbillo ad alto titolo. Data l'importanza del vaccino contro il morbillo per proteggersi dalle infezioni naturali, l'osservazione che questi eventi sono lievi e il fatto che l'aumento della reattogenicità nelle ragazze possa indicare una minore protezione materna, i nostri risultati supportano gli attuali programmi di vaccinazione contro il morbillo. Riteniamo inoltre che le nostre scoperte indichino la necessità di ulteriori studi per indagare le ragioni fisiopatologiche della diversa risposta sessuale al virus del morbillo e ai vaccini contenenti il morbillo.

## Finanziamento

Questo studio è stato supportato dall'Istituto per le Scienze Cliniche Valutative (ICES), che è finanziato da una sovvenzione annuale del Ministero della salute e dell'assistenza a lungo termine dell'Ontario (MOHLTC). Le opinioni, i risultati e le conclusioni riportati in questo documento sono quelli degli autori e indipendenti dalle fonti di finanziamento. Nessuna approvazione da parte di CIEM, o il MOHLTC dell'Ontario è inteso o dovrebbe essere dedotto. Il dottor Wilson è supportato dal Presidente della Ricerca Canadese nella politica della salute pubblica.

## Dichiarazione sul conflitto di interessi

Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.

## Riferimenti

[1] Tingle AJ, Mitchell LA, Grace M, Middleton P, Mathias R, MacWilliam L, et al. Randomised double-blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunisation in seronegative women. *Lancet* 1997;349:1277-81.

[2] Knudsen KM, Aaby P, Whittle H, Rowe M, Samb B, Simondon F, et al. Child mortality following standard, medium or high titre measles immunization in West Africa. *Int J Epidemiol* 1996;25:665-73.

[3] Aaby P, Samb B, Simondon F, Whittle H, Seck AM, Knudsen K, et al. Child mortality after high-titre measles vaccines in Senegal: the complete data set. *Lancet* 1991;338:1518-9.

[4] Aaby P, Samb B, Simondon F, Knudsen K, Seck AM, Bennett J, et al. Divergent

mortality for male and female recipients of low-titer and high-titer measles vaccines in rural Senegal. *Am J Epidemiol* 1993;138:746–55.

[5] Aaby P, Knudsen K, Whittle H, Lisse IM, Thaarup J, Poulsen A, et al. Longterm survival after Edmonston-Zagreb measles vaccination in Guinea-Bissau: increased female mortality rate. *J Pediatr* 1993;122:904–8.

[6] Holt EA, Moulton LH, Siberry GK, Halsey NA. Differential mortality by measles vaccine titer and sex. *J Infect Dis* 1993;168:1087–96.

[7] Wilson K, Hawken S, Kwong JC, Deeks SL, Crowcroft NS, Manuel D. Vaccine and immunization surveillance in Ontario (VISION)-using linked health administrative databases to monitor vaccine safety. *Vaccine* 2012;30:6115–20.

[8] Hawken S, Manuel DG, Deeks SL, Kwong JC, Crowcroft NS, Wilson K. Underestimating the safety benefits of a new vaccine: the impact of acellular pertussis vaccine versus whole-cell pertussis vaccine on health services utilization. *Am J Epidemiol* 2012;176:1035–42.

[9] Wilson K, Hawken S, Potter BK, Chakraborty P, Kwong J, Crowcroft N, et al. Patterns of emergency room visits, admissions and death following recommended pediatric vaccinations—a population based study of 969,519 vaccination events. *Vaccine* 2011;29:3746–52.

[10] Wilson K, Hawken S, Kwong JC, Deeks S, Crowcroft NS, Van Walraven C, et al. Adverse events following 12 and 18 month vaccinations: a population-based, self-controlled case series analysis. *PLoS One* 2011;6:e27897.

[11] Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001;345:656–61.

[12] Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA* 2004;292:351–7.

[13] Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day-to-day reactogenicity and the healthy vaccinee effect of measles–mumps–rubella vaccination. *Pediatrics* 2000;106:E62.

[14] Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures after measles–mumps–rubella immunization. *Pediatrics* 1991;88:881–5.

[15] Beveridge R, Ducharme J, Janes L, Beaulieu S, Walter S. Reliability of the Canadian emergency department triage and acuity scale: interrater agreement. *Ann Emerg Med* 1999;34:155–9.

[16] Whitaker HJ, Farrington CP, Spiessens B, Musonda P. Tutorial in biostatistics: the self-controlled case series method. *Stat Med* 2006;25:1768–97.

[17] Wilson K, Hawken S. Drug safety studies and measures of effect using the selfcontrolled case series design. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22:108–10.

[18] Davis RL, Marcuse E, Black S, Shinefield H, Givens B, Schwalbe J, et al. MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age: a comparison of adverse clinical events after immunization in the Vaccine Safety Datalink project. The Vaccine Safety Datalink Team. *Pediatrics* 1997;100:767–71.

[19] Garenne M. Sex differences in measles mortality: a world review. *Int J Epidemiol* 1994;23:632–42.

[20] Fish EN. The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol* 2008;8:737–44.

[21] Cook IF. Sexual dimorphism of humoral immunity with human vaccines. *Vaccine* 2008;26:3551–5.

[22] Pennell LM, Galligan CL, Fish EN. Sex affects immunity. *J Autoimmun* 2012;38:J282–91.

[23] Cutolo M, Sulli A, Capellino S, Villaggio B, Montagna P, Seriolo B, et al. Sex hormones influence on the immune system: basic and clinical aspects in autoimmunity. *Lupus* 2004;13:635–8.

[24] Atabani S, Landucci G, Steward MW, Whittle H, Tilles JG, Forthal DN. Sex-associated differences in the antibody-dependent cellular cytotoxicity antibody response to measles vaccines. *Clin Diagn Lab Immunol* 2000;7:111–3.

[25] Shohat T, Green MS, Nakar O, Ballin A, Duvdevani P, Cohen A, et al. Gender differences in the reactogenicity of measles–mumps–rubella vaccine. *Isr Med Assoc J* 2000;2:192–5.

[26] Khalil MK, Al-Mazrou YY, Al-Ghamdi YS, Tumsah S, Al-Jeffri M, Meshkhas A. Effect of gender on reporting of MMR adverse events in Saudi Arabia. *East Mediterr Health J* 2003;9:152–8.

[27] Libman MD, Ibrahim SA, Omer MI, Adlan IA, Bellavance F, Hoskins E, et al. No evidence for short or long term morbidity after increased titer measles vaccination in Sudan. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:112–9.

[28] Aaby P, Jensen H, Samb B, Cisse B, Sodemann M, Jakobsen M, et al. Differences in female-male mortality after high-titre measles vaccine and association with subsequent vaccination with diphtheria–tetanus–pertussis and inactivated poliovirus: reanalysis of West African studies. *Lancet* 2003;361:2183–8.

[29] Expanded programme on immunization (EPI). Safety of high titre measles vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1992;67:357–61.

[30] Martins C, Bale C, Garly ML, Rodrigues A, Lisse IM, Andersen A, et al. Girls may have lower levels of maternal measles antibodies and higher risk of subclinical measles infection before the age of measles vaccination. *Vaccine* 2009;27:5220–5.

[31] Yalcin SS, Yurdakok K. Sex-specific differences in serum vitamin A values after measles immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:747–8.

[32] Salmon DA, Proschan M, Forshee R, Gargiullo P, Bleser W, Burwen DR, et al. Association between Guillain-Barre syndrome and influenza A (H1N1) 2009 monovalent inactivated vaccines in the USA: a meta-analysis. *Lancet* 2013;381:1461–8.

[33] Aaby P. Is susceptibility to severe infection in low-income countries inherited or acquired. *J Intern Med* 2007;261:112–22.

[34] Siegrist CA. Mechanisms underlying adverse reactions to vaccines. *J Comp Pathol* 2007;137(Suppl 1):S46–50.