

# Studio comparativo pilota sulla salute di bambini americani vaccinati e non vaccinati di età compresa fra i 6 e i 12 anni

Anthony R Mawson<sup>1\*</sup>, Brian D Ray<sup>2</sup>, Azad R Bhuiyan<sup>3</sup> and Binu Jacob<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA

<sup>2</sup> President, National Home Education Research Institute, PO Box 13939, Salem, OR 97309, USA

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA

<sup>4</sup> Former graduate student, Department of Epidemiology and Biostatistics School of Public Health, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA

*\* Corrispondente a: Anthony R Mawson, Professore, Dipartimento di Epidemiologia e Biostatistica, Scuola di salute pubblica, Jackson State University, Jackson, MS 39213, USA, E-mail: Anthony.r.mawson@jsums.edu*

*Parole chiave: malattie acute, malattie croniche, epidemiologia, valutazione, politica sanitaria, immunizzazione, disordini dello sviluppo dell'euro, vaccinazione*

*Ricevuto: 22 marzo 2017; Accettato: 21 aprile 2017; Pubblicato: 24 aprile 2017*

---

## Abstract

Grazie ai vaccini è stato possibile prevenire milioni di casi di malattie infettive, ospedalizzazioni e morte fra i bambini americani, eppure gli effetti a lungo termine che il calendario vaccinale ha sulla salute sono ancora incerti. Per questo l'Institute of Medicine americano ha raccomandato la pubblicazione di studi che potessero rispondere a tale quesito. Il presente studio ha avuto come obiettivo 1) confrontare bambini vaccinati e non su una vasta gamma di risultati di salute e 2) determinare se, in caso di accertata connessione tra vaccino e disturbi del neuro sviluppo (NDD), questa rimanesse significativa dopo eventuali aggiustamenti statistici di altri fattori di misurazione. Si è condotto uno studio trasversale su madri di bambini che ricevevano istruzione parentale, in collaborazione con associazioni di homeschooling in quattro stati: Florida, Louisiana, Mississippi e Oregon. Le madri dovevano compilare un questionario online anonimo sui loro figli biologici di età compresa tra i 6 e i 12 anni, in relazione a fattori legati alla gravidanza, storia della nascita, vaccinazioni, malattie diagnosticate, utilizzo di medicinali e servizi sanitari. Riguardo ai disturbi del neuro sviluppo (NDD), considerati come categoria diagnostica generale, avevano una o più delle seguenti tre diagnosi correlate: disabilità nell'apprendimento, Disturbo da Deficit di Attenzione e Iperattività e Disturbo dello Spettro Autistico. Sono stati raccolti i dati di 666 bambini, dei quali 261 (il 39%) erano non vaccinati. I bambini vaccinati avevano ricevuto con meno probabilità una diagnosi di varicella o pertosse, ma ne avevano con maggiore probabilità ricevuta una di polmonite, otite media, allergie e NDD. Dopo l'aggiustamento statistico, vaccini, sesso maschile e nascita pretermine rimanevano significativamente associati all'insorgere di NDD. Tuttavia, in un modello finale aggiustato con l'interazione, le vaccinazioni, ma non la nascita prematura sono rimasti associati all'insorgere di NDD, mentre l'interazione di nascita pretermine e vaccinazione è stata associata con un aumento di 6.6 del fattore di rischio di NDD (95% CI: 2.8, 15.5). In conclusione i bambini homeschooler vaccinati avevano maggiori percentuali di allergie e disturbi del neuro sviluppo (NDD) rispetto ai non vaccinati. Mentre la vaccinazione è rimasta significativamente associata a NDD dopo aver controllato altri fattori, la nascita pretermine associata a vaccinazione ha avuto un apparente aumento sinergico nella probabilità di sviluppo di NDD. Si rende dunque necessaria la conduzione di ulteriori studi che coinvolgano campioni più ampi e indipendenti e basati su un progetto di ricerca più solido per verificare e comprendere queste inaspettate scoperte, allo scopo di ottimizzare l'impatto dei vaccini sulla salute dei bambini.

---

## Abbreviazioni

ADHD: Disturbo da Deficit di Attenzione/Iperattività; ASD: Disturbi dello spettro autistico; OMA: otite media acuta; CDC: Centers for Disease Control and Prevention USA; CI: intervallo di confidenza; NDD: Disturbi del neuro sviluppo; NHERI: National Home Education Research Institute; OR: Odds Ratio; PCV-7: vaccino coniugato antipneumococcico epta-valente; VAERS: Vaccine Adverse Events Reporting System

## Introduzione

I vaccini sono una fra le più grandi scoperte della scienza biomedica e fra i più efficaci interventi di salute pubblica operati nel ventesimo secolo [1]. Si stima che tra i bambini americani nati tra il 1995 e il 2013 le vaccinazioni abbiano prevenuto 322 milioni di malattie, 21 milioni di ospedalizzazioni e 732000 morti premature, con un risparmio totale di 1,38 trilioni di dollari. Circa il 95% dei bambini americani in età 0-6 anni riceve tutte le vaccinazioni raccomandate, essendo un requisito richiesto per la frequenza delle scuole dell'infanzia e ludoteche [3,4], allo scopo di prevenire lo sviluppo e la diffusione delle malattie infettive coperte [5]. I progressi in biotecnologia contribuiscono allo sviluppo di nuovi vaccini per un utilizzo su larga scala [6].

Secondo l'attuale programma di vaccinazioni raccomandate [7], i bambini americani ricevono fino a 48 dosi di vaccini per 14 malattie dalla nascita ai sei anni, un numero che è andato in crescendo dagli anni 50, soprattutto grazie al Programma Vaccinale pediatrico stabilito nel 1994. All'inizio il programma vaccinale prevedeva nove vaccini contro difterite, tetano, pertosse, polio, haemophilus influenzae di tipo B, epatite B, morbillo, parotite e rosolia. Tra il 1995 e il 2013 sono stati aggiunti vaccini contro altre cinque malattie per i bambini fino a sei anni: varicella, epatite A, pneumococco, influenza e rotavirus.

Prima dell'approvazione da parte della Food and Drug Administration americana, vengono eseguiti dei test sulla sicurezza dei vaccini e test immunologici a breve termine, ma gli effetti a lungo termine dei singoli vaccini e dello stesso programma vaccinale sono sconosciuti [8]. È noto che i vaccini comportano il rischio di gravi effetti avversi di tipo acuto e cronico, come complicazioni neurologiche e persino la morte [9], ma tali rischi vengono considerati rari, mentre si ritiene che il programma vaccinale sia sicuro e virtualmente efficace per tutti i bambini [10].

Esistono solo pochi studi randomizzati sui vaccini pediatrici raccomandati, sia per quanto riguarda la morbilità che la mortalità, in parte a causa di ragioni etiche legate al fatto di negare la vaccinazione ai bambini facenti parte del gruppo di controllo. L'unica eccezione, il vaccino anti morbillo ad alta titolazione, è stato ritirato dopo che diverse prove randomizzate in Africa ovest hanno dimostrato che interagiva negativamente con il vaccino anti difterite-tetano-pertosse, causando un significativo aumento del 33% di mortalità infantile [11]. Prove di sicurezza basate su studi di osservazione includono un numero limitato di vaccini, per esempio quello contro morbillo-parotite-rosolia o quello contro l'epatite B, ma nessuno studio è stato condotto sul programma vaccinale in sé. Vi sono scarse conoscenze anche riguardo agli effetti di vaccini che hanno un lungo record di sicurezza e protezione contro malattie contagiose [12]. Sono inoltre sconosciuti i livelli di sicurezza e gli effetti a lungo termine degli ingredienti utilizzati nei vaccini, come gli adiuvanti e i conservanti [13]. Altre preoccupazioni riguardano la sicurezza e il rapporto costi-efficacia di nuovi vaccini contro malattie che sono potenzialmente letali per alcuni individui, ma che hanno un impatto minore sulla salute dell'intera popolazione, come ad esempio il vaccino contro il meningococco di tipo B [14].

Le informazioni sugli eventi avversi a seguito delle vaccinazioni si basano principalmente sulle denunce volontarie al Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) da parte di medici e genitori. Purtroppo il tasso di denuncia di gravi danni da vaccino si stima che sia inferiore al 1% [15]. Queste considerazioni hanno portato l'allora Institute of Medicine (diventato oggi la National Academy of Medicine) nel 2005 a raccomandare l'istituzione di un piano quinquennale di ricerca sulla sicurezza dei vaccini da parte del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [16, 17]. Gli esami sugli effetti avversi dei vaccini condotti nel 2011 e 2013 dall'Institute of Medicine, hanno portato alla conclusione che sono pochi i problemi di salute che possono essere causati o collegati ai vaccini e non sono state trovate prove che il calendario vaccinale sia non sicuro [18, 19]. Un altro esame sistematico, commissionato dalla Agency for Healthcare Research and Quality per identificare eventuali lacune nelle prove sulla sicurezza del programma vaccinale pediatrico, ha portato alla conclusione che gli eventi avversi successivi alle vaccinazioni sono estremamente rari [20]. Tuttavia l'Institute of Medicine ha fatto notare che era necessario condurre studi per confrontare la salute dei

bambini vaccinati e non vaccinati, esaminare gli effetti cumulativi a lungo termine dei vaccini, la tempistica in base all'età e alle condizioni del bambino, il carico totale e il numero di vaccini da somministrare in unica soluzione, gli effetti degli ingredienti dei vaccini in relazione alla salute, i meccanismi delle malattie associate alle vaccinazioni [19].

Ciò che rende complessa la valutazione di un programma vaccinale è il fatto che i vaccini contro le malattie infettive hanno complessi effetti non specifici sulla morbilità e la mortalità che vanno oltre la prevenzione della malattia target. L'esistenza di tali effetti mette in discussione l'affermazione che i singoli vaccini influenzino il sistema immunitario indipendentemente l'uno dall'altro e che non abbiano nessun altro effetto fisiologico che non sia la protezione contro l'agente patogeno mirato [21]. Gli effetti non specifici di alcuni vaccini sembrano essere benefici, mentre in altri sembra che aumentino sia la morbilità che la mortalità [22, 23]. Ad esempio, sia il vaccino anti morbillo che il Bacillus Calmette-Guérin (contro la tubercolosi), si afferma che riducano nel complesso la morbilità e la mortalità [24], mentre i vaccini contro difterite-tetano-pertosse [25] ed epatite B [26] hanno l'effetto opposto. I meccanismi responsabili di tali effetti non specifici sono sconosciuti, ma potrebbero comprendere fra altri: interazioni tra i vaccini ed i loro ingredienti, per esempio se i virus sono vivi o attenuati; il vaccino che è stato somministrato più di recente; integratori micronutrienti, come la vitamina A; la sequenza di somministrazione; infine i loro effetti combinati e cumulativi [21].

Una delle principali controversie attualmente in corso riguarda la questione se le vaccinazioni svolgono un ruolo nei disordini dello sviluppo neurologico (NDDs), che includono in generale la Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e il disturbo dello spettro autistico (ASD). La questione è stata alimentata dal fatto che negli Stati Uniti si sta vivendo quella che è stata definita la "pandemia silenziosa" di neurotossicità dello sviluppo di natura principalmente subclinica, in cui circa il 15% dei bambini soffre di disturbi di apprendimento, deficit sensoriali e ritardi nello sviluppo [27, 28]. Nel 1996 la stima della prevalenza di ASD era lo 0,42%. Nel 2010 era salita al 1,47% (uno su 68), con un bambino su 42 e una bambina ogni 189 affetta da tali patologie [29]. Più di recente, sulla base di un sondaggio svolto dal CDC ai genitori tra il 2011 e il 2014, si stima che il 2,24% dei bambini (1 su 45) sia affetto da ASD. Mentre le percentuali di altre disabilità come invalidità intellettuale, paralisi cerebrale, perdita dell'udito e menomazioni della vista, erano diminuite oppure rimaste inalterate [30]. Le percentuali di prevalenza della Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) è aumentata significativamente nelle ultime decadi [31]. L'iniziale aumento di prevalenza delle disabilità di apprendimento è stato seguito da una diminuzione delle percentuali nella maggior parte degli stati, probabilmente a causa di cambiamenti nei criteri diagnostici [32].

Si pensa che la principale ragione dell'aumento di diagnosi di NDD negli ultimi decenni sia dovuto ad una maggiore consapevolezza riguardo all'autismo e a strumenti diagnostici più accurati, oltre che ad un maggior numero di bambini con sintomi autistici più lievi. Ma tali fattori non possono essere l'unica causa di un tale aumento [33]. La diffusione geografica dell'aumento di ASD e ADHD suggerisce un ruolo dei fattori ambientali a cui i bambini sono virtualmente esposti. Attualmente la ricerca si sta concentrando sui prodotti chimici utilizzati in agricoltura [34-37].

Un possibile ruolo dei vaccini nell'aumento delle diagnosi di NDD rimane sconosciuto per mancanza di dati sulla salute dei bambini vaccinati e non vaccinati. La necessità di questo tipo di studi viene suggerita dal fatto che il Vaccine Injury Compensation Program (programma di risarcimento danni causati dai vaccini) ha pagato 3,2 miliardi di dollari per risarcire i danni da vaccino dalla sua creazione nel 1986 [38]. Uno studio sui risarcimenti fatti dal Vaccine Injury Compensation Program a denunce di encefalopatie e disturbi convulsivi causati da vaccino, ha trovato 83 casi riconosciuti come dovuti a danni cerebrali. In tutti i casi è stato annotato dal Court of Federal Claims (tribunale federale dei reclami), o indicato negli accordi di risarcimento, che i bambini erano affetti da autismo o ASD [39]. Dall'altro lato molti studi epidemiologici non hanno riscontrato nessuna relazione tra l'assunzione di

vaccini selezionati (in particolare i combinati contro morbillo, parotite e rosolia) e l'autismo [10, 40-45] e non vi è nessun meccanismo accertato per cui i vaccini possano provocare l'autismo [46].

Un importante contributo dato dalla comparazione tra bambini vaccinati e non vaccinati è stato dato dalla identificazione di un gruppo accessibile di bambini non vaccinati, visto che la maggioranza dei bambini americani è vaccinata. I bambini che seguono una istruzione parentale ("homeschooling") sono adatti ad un tale studio in quanto sono per lo più non vaccinati in rapporto ai bambini che frequentano le scuole pubbliche [47]. Le famiglie che scelgono l'istruzione parentale hanno approssimativamente lo stesso stipendio medio delle famiglie formate da coppie sposate a livello nazionale, un maggiore livello di istruzione e un maggior numero di figli (più di tre), rispetto al livello nazionale che è in media di due bambini [48-50]. Le famiglie che scelgono l'homeschooling sono leggermente più presenti al sud, circa il 23% non è di carnagione bianca e l'età dei bambini che ricevono istruzione parentale per tutti i gradi scolastici è simile a quella dei bambini a livello nazionale [51]. Circa il 3% della popolazione in età scolare ha ricevuto istruzione parentale nell'anno scolastico 2011-2012 [52].

Lo scopo del presente studio è stato quello di: 1) confrontare i bambini vaccinati e non su una vasta gamma di dati sulla loro salute, incluse condizioni acute e croniche, nonché l'utilizzo di farmaci e del servizio sanitario; 2) determinare se una eventuale correlazione tra vaccinazioni e NDD rimanga significativa dopo l'aggiustamento di altri fattori di misurazione.

## **Metodi**

### **Pianificazione dello studio**

Lo studio è stato implementato creando una partnership con il National Home Education Research Institute (NHERI), un'organizzazione che è stata coinvolta nella ricerca in ambito educativo sull'homeschooling per molti anni ed ha stretti ed estesi contatti con la comunità che ha scelto l'homeschooling in tutta la nazione ([www.nheri.org](http://www.nheri.org)). Il protocollo dello studio è stato approvato dall'Institutional Review Board della Jackson State University.

### **Progettazione dello studio**

Lo studio è stato progettato come un'indagine trasversale delle madri che avevano scelto l'homeschooling sui loro figli biologici dai 6 ai 12 anni, sia vaccinati che non. Siccome i recapiti di tali famiglie non erano disponibili, non è stato possibile stabilire una popolazione definita o una struttura di campionamento per condurre uno studio randomizzato e da cui fosse possibile determinare delle percentuali di risposta. Tuttavia, l'oggetto del nostro studio pilota non era quello di ottenere un campione rappresentativo dei bambini che ricevono istruzione parentale, ma ottenere un campione di bambini non vaccinati di una dimensione tale da poter analizzare delle differenze significative nei risultati fra i due gruppi.

Abbiamo proceduto selezionando 4 stati (Florida, Louisiana, Mississippi ed Oregon) per il rilevamento (Parte 1). Il NHERI ha fornito una lista di organizzazioni di istruzione parentale a livello nazionale e locale, per un totale di 84 in Florida, 18 in Louisiana, 12 in Mississippi e 17 in Oregon. Le prime interviste sono cominciate nel giugno del 2012. Il NHERI ha contattato i responsabili di ogni organizzazione statale via e-mail per richiedere il loro sostegno. È stata poi spedita una seconda e-mail, in cui veniva spiegato lo scopo dello studio e le motivazioni, chiedendo ai responsabili di inoltrarla ai membri della loro associazione (Parte 2). È stato fornito un link a un questionario online in cui non sarebbero stati richiesti dati personali che potessero far identificare la persona. Avendo fondi limitati a 12 mesi, abbiamo cercato di ottenere più risposte possibili contattando le famiglie attraverso le organizzazioni di istruzione parentale. Il questionario era rivolto alle madri biologiche di bambini fra i 6 e i 12 anni, in modo da ottenere informazioni anche su fattori legati alla gravidanza

e alla nascita, che potrebbero essere determinanti per le attuali condizioni di salute dei bambini. L'età 6-12 è stata scelta perché la maggior parte delle vaccinazioni raccomandate dovrebbero essere già state somministrate.

### **Ingaggio e consenso informato**

I responsabili hanno dovuto firmare un protocollo di intesa da parte delle loro associazioni e hanno dovuto comunicare il numero delle famiglie che ne facevano parte. Chi non ha risposto è stato nuovamente contattato, ma solo alcuni hanno prodotto le informazioni richieste. Quando sono stati contattati telefonicamente al termine dell'indagine, hanno risposto che avevano informato tutti i membri dell'associazione sullo studio in corso. Sia nella lettera inviata ai genitori, che nel testo dell'intervista, le domande riguardanti i vaccini erano poste in maniera neutra. La lettera ai genitori esordisce così:

“Caro genitore, il presente studio riguarda un importante e attuale questione di salute pubblica, cioè se le vaccinazioni siano collegate in alcun modo alla salute dei bambini nel lungo periodo. La vaccinazione è una delle più importanti scoperte della medicina, ma ad oggi si conosce ancora troppo poco sul suo impatto a lungo termine. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare gli effetti dei vaccini confrontando bambini vaccinati e non sulla base di una serie di risultati sulla loro salute...”

Gli intervistati dovevano confermare il proprio consenso a partecipare, fornire informazioni sullo stato di residenza e il codice postale, nonché confermare che avrebbero risposto a domande sui propri figli biologici di età compresa fra i 6 e i 12 anni. Il questionario online è stato pubblicato sulla società di comunicazione Qualtrics (<http://qualtrics.com>). Il questionario prevedeva solo domande a risposta chiusa sì o no, in modo da ottimizzare sia le risposte che i tassi di completamento.

Alcune madri si sono offerte di collaborare come volontarie per assistere il NHERI nella promozione dello studio nei loro gruppi di istruzione parentale. Anche alcune associazioni si sono adoperate per promuovere lo studio negli stati a cui appartenevano. L'indagine è rimasta aperta per tre mesi nell'estate del 2012. Non sono stati elargiti incentivi finanziari per il completamento dell'indagine, perché non disponibili.

### **Definizioni e misurazioni**

Lo stato vaccinale è stato suddiviso in “non vaccinato” (che non ha ricevuto alcuna vaccinazione), “parzialmente vaccinato” (ha ricevuto alcune, ma non tutte le vaccinazioni raccomandate) e “completamente vaccinato” (a cui sono stati somministrati tutti i vaccini raccomandati per l'età), come riportato dalle madri. Tali categorie sono state sviluppate sulla presupposizione che qualunque effetto a lungo termine dei vaccini sarebbe stato molto più evidente nei bambini completamente vaccinati, rispetto a quelli parzialmente vaccinati e rari o assenti nei non vaccinati. Alle madri è stato chiesto di basarsi sulla documentazione vaccinale per indicare quali vaccini e quante dosi fossero state somministrate al bambino. Le date delle vaccinazioni non sono state richieste per non sovraccaricare chi doveva rispondere al test e per ridurre la probabilità di segnalazioni inesatte; non è stato nemmeno chiesto di dare informazioni sugli eventi avversi collegati ai vaccini, perché non era questo il nostro obiettivo. Non sono state inoltre richieste le date delle diagnosi perché le malattie croniche sono spesso gradualmente e ci vuole molto tempo prima che appaiano i primi sintomi. Siccome la maggior parte delle vaccinazioni sono somministrate prima dei sei anni, esse dovrebbero essere precedenti al riconoscimento e alla diagnosi della maggior parte delle malattie croniche.

È stato chiesto alle madri di indicare, su una lista di più di 40 malattie croniche e acute, tutte quelle per le quali il/i loro bambino/i avessero ricevuto una diagnosi da un medico. Altre domande comprendevano l'utilizzo di servizi e protocolli sanitari, check-up dentali, visite mediche per malattia, medicinali utilizzati, inserimento di tubi auricolari di ventilazione, giorni di ospedalizzazione, quantità di attività fisica (numero di ore in cui il bambino fa energica attività fisica durante la settimana), reddito familiare e il livello più alto di istruzione della madre o del padre e relazioni sociali

dei bambini fuori casa (tempo dedicato al gioco con altri bambini fuori casa). Altre domande specifiche per le madri erano sulle condizioni relative alla gravidanza e sulla storia di nascita, l'utilizzo di farmaci durante la gravidanza e l'esposizione ad un ambiente sfavorevole (definito come vivere entro 1-2 miglia da una fabbrica di mobili, sito di rifiuti pericolosi o fabbrica di lavorazione del legname). NDD, una teoria diagnostica derivata, è stata definita nell'avere una o più delle tre seguenti diagnosi sovrapposte: una disabilità nell'apprendimento, Sindrome da deficit di attenzione e iperattività (ADHD) e il disturbo dello spettro autistico (ASD) [53].

## **Metodi statistici**

Sono state condotte analisi bivariate non aggiustate con test del chi-quadrato per verificare l'ipotesi nulla di nessuna associazione tra stato di vaccinazione e risultati sanitari, cioè diagnosi medica di malattia acuta o cronica, farmaci e l'utilizzo dei servizi sanitari. Nella maggior parte delle analisi i bambini completamente o parzialmente vaccinati sono stati raggruppati insieme sotto la voce "vaccinati", mentre i non vaccinati erano il gruppo di controllo. Il secondo obiettivo dello studio era quello di determinare se l'identificazione di una qualunque associazione tra vaccino e disturbi del neuro sviluppo rimanesse significativa dopo un controllo sulla base di altri fattori di misurazione. Sono state calcolate statistiche descrittive su tutte le variabili determinare frequenze e percentuali per variabili categoriali e mezzi ( $\pm$  SD) per variabili continue.

La forza delle associazioni tra lo stato di vaccinazione e gli esiti di salute sono stati testati usando le odds ratio (OR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI). Le odds ratio descrivono la forza dell'associazione tra due variabili categoriali misurate simultaneamente e sono la misura appropriata di tale relazione in uno studio trasversale [54]. Analisi di regressione logistica regolarizzate e non, sono state condotte usando il SAS (Statistical Analysis System, versione 9.3) per determinare i fattori di associazione con NDD.

## **Risultati**

Caratteristiche socio-demografiche degli intervistati

Le informazioni contenute nei 415 questionari, hanno prodotto dati riguardanti 666 bambini che ricevono istruzione parentale. La Tabella 1 mostra le caratteristiche delle persone che hanno partecipato all'indagine. Le madri avevano circa 40 anni, di pelle chiara, diplomate al college e con un reddito familiare tra i 50000 e i 100000 dollari, cristiane e sposate. La scelta dell'istruzione parentale, nella maggioranza degli intervistati (80-86%), è stata fatta per garantire un ambiente moralmente valido, migliori relazioni familiari e un maggior contatto con il proprio o i propri figli.

Il gruppo dei bambini era analogamente formato da bambini per lo più bianchi (88%), con una leggera preponderanza di femmine (52%) e di età media 9 anni. Riguardo allo stato vaccinale, 261 (39%) erano non vaccinati, 208 (31%) parzialmente vaccinati e 197 (30%) avevano ricevuto tutte le vaccinazioni raccomandate. Tutte le analisi statistiche si basano su questi numeri.

### **Malattia acuta**

I bambini vaccinati (N=405), gruppo formato sia dai parzialmente che i completamente vaccinati, avevano contratto con significativa minore probabilità la varicella (7.9% vs. 25.3%,  $p < 0.001$ ; Odds Ratio = 0.26, 95% Intervallo di confidenza: 0.2, 0.4) e la tosse canina (pertosse) (2.5% vs. 8.4%,  $p < 0.001$ ; OR 0.3, 95% CI: 0.1, 0.6) e, con minore probabilità, ma non in modo significativo, la rosolia (0.3% vs. 1.9%,  $p = 0.04$ ; OR 0.1, 95% CI: 0.01, 1.1). Ai bambini vaccinati era però stata diagnosticata con maggiore probabilità l'otite media (19.8% vs. 5.8%,  $p < 0.001$ ; OR 3.8, 95% CI: 2.1, 6.6) e la polmonite (6.4% vs. 1.2%,  $p = 0.001$ ; OR 5.9, 95% CI: 1.8, 19.7). Non sono state rilevate differenze riguardo all'epatite A o B, febbre alta negli ultimi sei mesi, morbillo, parotite, meningite (virale o batterica), influenza o rotavirus (Tabella 2).

**Tabella 1 - Caratteristiche degli intervistati \***

	<b>Media (DS) *</b>
<b>Età (n=407)</b>	40.59 (6.7)
	<b>Numero (%) *</b>
<b>Razza</b>	
Bianca	382 (92.5%)
Non-Bianca	21 (7.6%)
Totale	413
<b>Educazione</b>	
Diplomato o meno	35 (8.5%)
Qualche anno di università	114 (27.5%)
Laureato	187 (45.2%)
Post-Laurea	78 (18.5%)
Totale	414
<b>Reddito Familiare Lordo</b>	
< \$49,999	123 (30.8%)
\$50,000-100,000	182 (45.5%)
> \$100,000	95 (23.8%)
Total	400
<b>Affiliazione religiosa</b>	
Cristianesimo	375 (91.2%)
Non-Cristianesimo	36 (8.8%)
Total	411
<b>Stato civile</b>	
Sposato	386 (93.7%)
Non-Sposato	26 (6.3%)
Total	412

\* Le osservazioni mancanti sono escluse.

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

	<b>Vaccinati (n=405)</b>	<b>Non vaccinati (n=261)</b>	<b>Totale (n=666)</b>	<b>Chi-quadro</b>	<b>P-value</b>	<b>Odds Ratio (95% CI)</b>
Varicella						
si	32 (7.9%)	66 (25.3%)	98 (14.7%)	38.229	< 0.001	0.26 (0.2 - 0.4)
no	373 (92.1%)	195 (74.7%)	568 (85.3%)			
Otite media						
si	80 (19.8%)	16(5.8%)	96 (14.4%)	26.643	< 0.001	3.8 (2.1 - 6.6)
no	325 (80.2%)	245 (94.2%)	507 (85.6%)			
Polmonite						
si	26 (6.4%)	3 (1.2%)	29 (4.4%)	10.585	< 0.001	5.9 (1.8 - 19.7)
no	379 (93.6%)	258 (98.8%)	637 (95.6%)			
Pertosse						
si	10 (2.5%)	22 (8.4%)	32 (4.8%)	12.326	< 0.001	0.3 (0.1 - 0.6)
no	395 (97.5%)	239 (91.6%)	634 (95.2%)			
Rosolia						
si	1 (0.3%)	5 (1.9%)	6 (0.9%)	4.951	0.037	0.1 (0.01 - 1.1)
no	404 (99.6%)	256 (98.1%)	660 (99.1%)			

## Malattia cronica

Ai bambini vaccinati sono state diagnosticate con significativa maggiore probabilità rispetto ai non vaccinati le seguenti malattie: rinite allergica (10.4% vs. 0.4%,  $p < 0.001$ ; OR 30.1, 95% CI: 4.1, 219.3), altre allergie (22.2% vs. 6.9%,  $p < 0.001$ ; OR 3.9, 95% CI: 2.3, 6.6), eczema/dermatite atopica (9.5% vs. 3.6%,  $p = 0.035$ ; OR 2.9, 95% CI: 1.4, 6.1), una disabilità nell'apprendimento (5.7% vs. 1.2%,  $p = 0.003$ ; OR 5.2, 95% CI: 1.6, 17.4), ADHD (4.7% vs. 1.0%,  $p = 0.013$ ; OR 4.2, 95% CI: 1.2, 14.5), ASD (4.7% vs. 1.0%,  $p = 0.013$ ; OR 4.2, 95% CI: 1.2, 14.5) altri disturbi del neuro sviluppo (cioè disabilità di apprendimento, ADHD o ASD) (10.5% vs. 3.1%,  $p < 0.001$ ; OR 3.7, 95% CI: 1.7, 7.9) e altre malattie croniche (44.0% vs. 25.0%,  $p < 0.001$ ; OR 2.4, 95% CI: 1.7, 3.3). Non sono state rilevate differenze riguardo al cancro, fatica cronica, disturbo della condotta, malattia di Crohn, depressione, diabete di tipo 1 o 2, encefalopatia, epilessia, perdita dell'udito, pressione alta, malattia infiammatoria cronica intestinale, artrite reumatoide giovanile, obesità, convulsioni, sindrome di Tourette, o servizi ricevuti tramite il Individuals with Disabilities Education Act (legge che regola il diritto di istruzione e inclusione per gli studenti con disabilità) (Tabella 3).

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

Malattia cronica	Vaccinati (n=405)	Non vaccinati (n=261)	Chi-quadro	P-value	Odds Ratio (95% CI)
Rinite allergica					
Si	42 (10.4%)	1 (0.4%)	26.21	< 0.001	30.1 (4.1 - 219.3)
No	363 (89.6%)	260 (99.6%)			
Allergie					
Si	90 (22.2%)	18 (6.9%)	29.44	< 0.001	3.9 (2.3 - 6.6)
No	315 (77.9%)	243 (93.1%)			
ADHD					
Si	19 (4.7%)	3 (1.0%)	6.23	0.013	4.2 (1.2 - 14.5)
No	386 (95.3%)	258 (99.0%)			
ASD					
Si	19 (4.7%)	3 (1.0%)	6.23	0.013	4.2 (1.2 - 14.5)
No	386 (95.3%)	258 (99.0%)			
Eczema (dermatite atopica)					
Si	38 (9.5%)	9 (3.6%)	8.522	0.0035	2.9 (1.4 - 6.1)
No	367 (90.5%)	252 (96.4%)			
Difficoltà di apprendimento					
Si	23 (5.7%)	3 (1.2%)	86.803	0.003	5.2 (1.6 - 17.4)
No	382 (94.3%)	258 (98.9%)			
Disturbi dello sviluppo neurologico					
Si	42 (10.5%)	8 (3.1%)	12.198	< 0.001	3.7 (1.7 - 7.9)
No	313 (89.5%)	253 (96.9%)			
Qualsiasi condizione cronica					
Si	178 (44.0%)	65 (24.9%)	248.456	< 0.001	2.4 (1.7 - 3.3)
No	227 (56.0%)	196 (75.1%)			



## Parziale versus completa vaccinazione

I bambini parzialmente vaccinati si trovano in una posizione intermedia rispetto ai bambini che hanno ricevuto tutti i vaccini o che non sono stati vaccinati, rispetto a molte, ma non tutti i risultati. Per esempio, come mostrato nella Tabella 4, i bambini parzialmente vaccinati sono in una posizione intermedia (apparentemente svantaggiosa) per quanto riguarda la rinite allergica, ADHD, eczema e disabilità nell'apprendimento.

**Tabella 4. Parziale versus completa vaccinazione e condizioni di salute croniche**

Malattia cronica	Non Vaccinati (n=261)	Parzialmente Vaccinati (n=208)	Totalmente Vaccinati (n=261)	Totale (n=666)	Chi-quadro	P-value
Rinite allergica						
Sì	1 (0.4%)	17 (8.2%)	25 (12.7%)	43 (6.5%)	29.6306	< 0.001
No	260 (99.6%)	191 (91.8%)	172 (87.3%)	623 (93.5%)		
Allergie						
Sì	18 (6.9%)	47 (22.6%)	43 (21.8%)	108 (16.2%)	27.4819	< 0.001
No	243 (93.1%)	161 (77.4%)	154 (78.2%)	558 (83.8%)		
ADHD						
Sì	3 (1.2%)	8 (3.9%)	11 (5.6%)	22 (3.3%)	7.1900	0.075
No	258 (98.8%)	200 (96.1%)	186 (94.4%)	644 (96.7%)		
ASD						
Sì	3 (1.2%)	11 (5.3%)	8 (4.6%)	22 (3.3%)	6.7109	0.034
No	258 (98.8%)	197 (94.7%)	189 (95.4%)	644 (96.7%)		
Eczema (dermatite atopica)						
Sì	9 (3.5%)	18 (8.7%)	20 (10.2%)	47 (7.1%)	8.8683	0.0012
No	252 (96.5%)	190 (91.3%)	177 (89.8%)	619 (92.9%)		
Difficoltà di apprendimento						
Sì	3 (1.2%)	11 (5.3%)	12 (6.1%)	26 (3.9%)	8.8541	0.0012
No	258 (98.8%)	197 (94.7%)	185 (93.9%)	640 (96.1%)		
Disturbi dello sviluppo neurologico						
Sì	8 (3.1%)	21 (10.1%)	21 (10.7%)	50 (7.5%)	12.2443	0.002
No	253 (96.9%)	187 (89.9%)	176 (89.3%)	616 (92.5%)		
Qualsiasi condizione cronica						
Sì	65 (24.9%)	94 (45.2%)	84 (42.6%)	243 (36.5%)	25.1301	< 0.001
No	196 (75.1%)	114 (54.8%)	113 (57.4%)	423 (63.5%)		

## Differenze di genere nella malattia cronica

Tra i bambini vaccinati (gruppo formato sia dai parzialmente che i completamente vaccinati), i maschi avevano ricevuto con maggiore probabilità rispetto alle femmine una diagnosi di malattia cronica. Questo in modo particolarmente significativo nel caso di rinite allergica (13.9% vs. 7.2%,  $p = 0.03$ ; OR 2.1, 95% CI: 1.1, 4.1) ASD (7.7% vs. 1.9%,  $p = 0.006$ ; OR 4.3, 95% CI: 1.4, 13.2) e qualsiasi disturbo del neuro sviluppo (14.4% vs. 6.7%,  $p = 0.01$ ; OR 2.3, 95% CI: 1.2, 4.6) (Tabella 5).

**Tabella 5. Differenze di genere nella malattia cronica tra i bambini vaccinati**

Malattia cronica	Maschi (n=194)	Femmine (n=209)	Totale (n=403)	Chi-quadro	P-value	Odds Ratio (95% CI)
Rinite allergica						
Sì	27 (13.9%)	15 (7.2%)	42 (10.4%)	48.964	0.0269	2.1 (1.1 - 4.1)
No	167 (86.1%)	194 (92.8%)	361 (90.0%)			
Allergie						
Sì	50 (25.8%)	40 (19.1%)	90 (22.3%)	25.531	0.1101	1.5 (0.91 - 2.4)
No	144 (74.2%)	168 (80.9%)	313 (77.7%)			
ADHD						
Sì	13 (6.7%)	6 (2.9%)	19 (4.7%)	32.856	0.0699	2.4 (0.90 - 6.5)
No	181 (93.3%)	203 (97.1%)	384 (95.3%)			
ASD						
Sì	15 (7.7%)	4 (1.9%)	19 (4.7%)	75.810	0.0059	4.3 (1.4 - 13.2)
No	178 (92.3%)	205 (98.1%)	384 (95.3%)			
Eczema (dermatite atopica)						
Sì	19 (9.89%)	19 (9.1%)	38 (9.4%)	0.0582	0.8094	1.1 (0.6 - 2.1)
No	175 (90.2%)	190 (90.9%)	365 (90.6%)			
Difficoltà di apprendimento						
Sì	14 (7.2%)	9 (4.3%)	23 (5.7%)	15.835	0.2083	1.7 (0.7 - 4.1)
No	180 (92.8%)	200 (95.7%)	380 (94.3%)			
Disturbi dello sviluppo neurologico						
Sì	28 (14.4%)	14 (6.7%)	42 (10.4%)	64.469	0.0111	2.3 (1.2 - 4.6)
No	166 (85.6%)	195 (93.3%)	361 (89.6%)			
Qualsiasi condizione cronica						
Sì	94 (48.5%)	83 (39.7%)	177 (43.9%)	31.208	0.0773	1.4 (1.0 - 2.1)
No	100 (51.5%)	126 (60.3%)	226 (56.1%)			

### Utilizzo di farmaci e servizi sanitari

I vaccinati (gruppo formato sia dai parzialmente che i completamente vaccinati), avevano fatto uso con maggiore probabilità di farmaci per le allergie (20.0% vs. 1.2%,  $p < 0.001$ ; OR 21.5, 95% CI: 6.7, 68.9), antibiotici nei 12 mesi antecedenti il sondaggio (30.8% vs. 15.4%,  $p < 0.001$ ; OR 2.4, 95% CI: 1.6, 3.6) e almeno una volta dei farmaci antifebbrili (90.7% vs. 67.8%,  $p < 0.001$ ; OR 4.6, 95% CI: 3.0, 7.1). Era inoltre più probabile che fossero stati visitati dal medico per un controllo di routine nei 12 mesi antecedenti (57.6% vs. 37.2%,  $p < 0.001$ ; OR 2.3, 95% CI: 1.7, 3.2), che avessero fatto una visita dentistica (89.4% vs. 80.5%,  $p < 0.001$ ; OR 2.0, 95% CI: 1.3, 3.2), o che fossero stati sottoposti a visita specialistica a causa di malattia nell'ultimo anno (36.0% vs. 16.0%,  $p < 0.001$ ; OR 3.0, 95% CI: 2.0, 4.4) che fossero stati applicati dei tubi di ventilazione timpanica (3.0% vs. 0.4%,  $p = 0.018$ ; OR 8.0, 95% CI: 1.0, 66.1) o che fossero stati ricoverati una o più notti in ospedale (19.8% vs. 12.3%,  $p = 0.012$ ; OR 1.8, 95% CI: 1.1, 2.7) (Tabella 6).

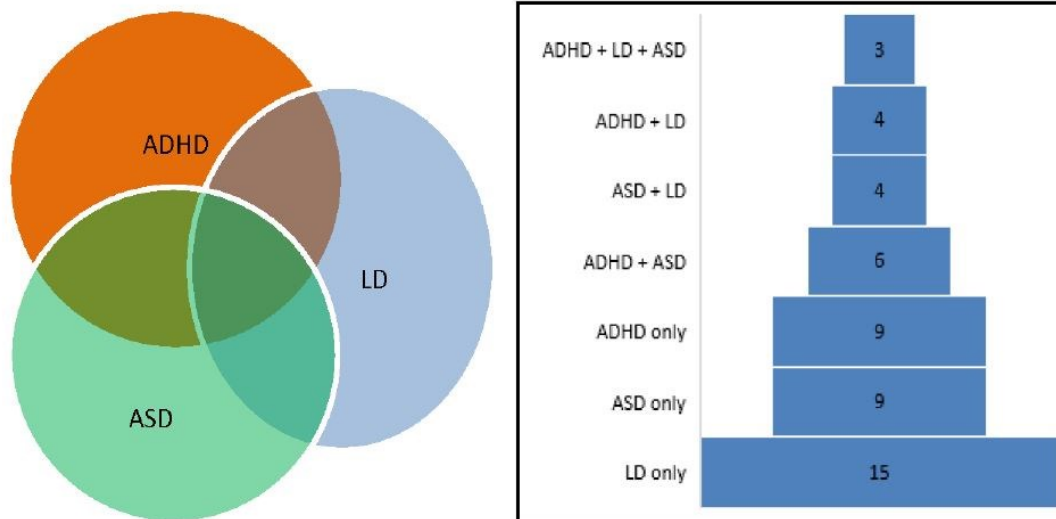
**Tabella 6. Stato vaccinale, utilizzo di farmaci e dei servizi sanitari**

	Vaccinati (n=405)	Non vaccinati (n=261)	Totale (n=666)	Chi-quadro	P-value	Odds Ratio (95% CI)
<b>Uso di farmaci</b>						
Farmaco per allergia						
Sì	81 (20.0%)	3 (1.2%)	84 (12.6%)	51.170	< 0.001	21.5 (6.7 - 68.9)
No	324 (80.0%)	258 (98.8%)	582 (87.4%)			
Antibiotici usati negli ultimi 12 mesi						
Sì	124 (30.8%)	40 (15.4%)	164 (24.7%)	20.092	< 0.001	2.4 (1.6 - 3.6)
No	279 (69.2%)	220 (84.6%)	499 (75.3%)			
Farmaco usato per febbre 1 + volte						
Sì	350 (90.7%)	173 (67.8%)	523 (81.6%)	53.288	< 0.001	4.6 (3.0 - 7.1)
No	36 (9.3%)	82 (32.2%)	118 (18.4%)			
In uso Tubi di ventilazione timpanica						
Sì	12 (3.0%)	1 (0.4%)	13 (2.0%)	5.592	0.018	8.0 (1.0 - 66.1)
No	389 (97.0%)	260 (99.6%)	649 (98.0%)			
Farmaci usati per l'ADHD						
Sì	7 (1.7%)	3 (1.2%)	10 (1.5%)	0.346	0.556	-
No	398 (98.3%)	256 (98.8%)	654 (98.5%)			
Farmaci usati per le convulsioni						
Sì	4 (1.0%)	1 (0.4%)	5 (0.8%)	0.769	0.653	-
No	400 (99.0%)	258 (99.6%)	658 (99.2%)			
<b>Utilizzo dei servizi sanitari</b>						
Visita del dipartimento di emergenza negli ultimi 12 mesi						
Sì	38 (9.5%)	23 (9.0%)	61 (9.3%)	0.047	0.828	-
No	364 (90.5%)	234 (91.0%)	598 (90.7%)			
Visita malata al dottore l'anno scorso						
Sì	145 (36.0%)	41 (16.0%)	186 (28.2%)	31.096	< 0.001	3.0 (2.0 - 4.4)
No	258 (64.0%)	216 (84.0%)	474 (71.8%)			
Mai trascorso una o più notti in ospedale						
Sì	80 (19.8%)	32 (12.3%)	112 (16.8%)	6.267	0.012	1.8 (1.1 - 2.7)
No	325 (80.2%)	228 (87.7%)	553 (83.2%)			
Visto medico per il controllo negli ultimi 12 mesi						
Sì	233 (57.6%)	97 (37.2%)	330 (49.6%)	26.336	< 0.001	2.3 (1.7 - 3.2)
No	172 (42.4%)	164 (62.8%)	336 (50.4%)			
Visto dentista negli ultimi 12 mesi						
Sì	362 (89.4%)	210 (80.5%)	572 (85.9%)	10.424	< 0.001	2.0 (1.3 - 3.2)
No	43 (10.6%)	51 (19.5%)	94 (14.1%)			

### **Fattori associati con disturbi del neuro sviluppo**

Il secondo obiettivo dello studio è focalizzato su uno specifico risultato di salute ed è stato progettato per determinare se la vaccinazione possa essere associata con i disturbi del neuro sviluppo (NDD) e, in caso positivo, se tale associazione rimanga significativa dopo l'aggiustamento di altri fattori misurati. Come già detto, a causa del numero relativamente basso di bambini con diagnosi specifica, NDD è una variabile derivata, che comprende bambini con una diagnosi di uno o più disturbi tra ASD, ADHD e disabilità di apprendimento.

La stretta associazione e sovrapposizione di queste diagnosi nello studio viene raffigurata nella figura poco sopra (Figura 1). Come si può vedere nella figura, il gruppo diagnostico più grande è formato dalle disabilità di apprendimento (n=15), seguito da ASD (n=9) e ADHD (n=9), poi in misura minore una combinazione delle tre diagnosi.



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

### Analisi non aggiustate

La Tabella 7 mostra i fattori associati con NDD nelle analisi di regressione logistica non aggiustate: vaccinazione (OR 3.7, 95% CI: 1.7, 7.9); sesso maschile (OR 2.1, 95% CI: 1.1, 3.8); ambiente sfavorevole, definito tale se si vive a 1-2 miglia da un mobilificio (OR 2.9, 95% CI: 1.1, 7.4), una discarica di rifiuti pericolosi, o una falegnameria (OR 2.9, 95% CI: 1.1, 7.4); uso di antibiotici durante la gravidanza (OR 2.3, 95% CI: 1.1, 4.8); nascita pretermine (OR 4.9, 95% CI: 2.4, 10.3). Due fattori di particolare rilevanza statistica sono la vaccinazione durante la gravidanza (OR 2.5, 95% CI: 1.0, 6.3) e l'aver fatto tre o più ecografie (OR 3.2, 95% CI: 0.92, 11.5). Fattori non associati con lo sviluppo di NDD in questo studio sono: l'istruzione della madre, il reddito familiare e le convinzioni religiose; l'uso di acetaminofene, alcol e antiacidi durante la gravidanza; il diabete gestazionale; preclampsia; iniezioni di Rhogam (immunoglobuline) durante la gravidanza; e l'allattamento al seno (dati non mostrati).

### Analisi aggiustate

Dopo l'aggiustamento di tutti gli altri fattori significativi, quelli che sono rimasti notevolmente associati con lo sviluppo di NDD sono: vaccini (OR 3.1, 95% CI: 1.4, 6.8); sesso maschile (OR 2.3, 95% CI: 1.2, 4.3); e nascita pretermine (OR 5.0, 95% CI: 2.3, 11.1). L'associazione apparentemente così forte tra vaccini e nascita pretermine con lo sviluppo di NDD ha suggerito la possibilità di un'interazione fra questi tre fattori.

**Tabella 7. Fattori associati con disturbi del neuro sviluppo nelle analisi di regressione logistica non aggiustate**

NDD						
Stato delle Vaccinazioni	Si (n=50)	No (n=616)	Totale (n=666)	Chi-quadro	P-value	Odds Ratio (95% CI)
Vaccinato	42	363	405	12.198	<0.001	3.7 (1.7 - 7.9)
Non Vaccinato	8	253	261			Ref
<b>Razza</b>						
Non-Bianco	9	71	80	18.208	0.177	1.7 (0.7 - 3.6)
Bianco	41	544	585			Ref
<b>Sesso del bambino</b>						
Maschio	32	283	315	59.471	0.015	2.1 (1.1 - 3.8)
Femmina	18	331	349			Ref
<b>Ambiente Sfavorevole</b>						
Si	6	27	33	58.706	0.053	2.9 (1.1 - 7.4)
No	40	523	563			Ref
Non so	4	66	70			0.8 (0.3 - 2.3)
<b>Farmaci durante la gravidanza - Antibiotici</b>						
Si	10	61	71	4.950	0.026	2.3 (1.1 - 4.8)
No	40	555	595			Ref
<b>Farmaci durante la gravidanza -Vaccinazioni</b>						
Si	6	32	38	3.965	0.057	2.5 (1.0 - 6.3)
No	44	583	627			Ref
<b>Nascita Pretermine</b>						
Si	12	37	49	22.910	< 0.001	4.9 (2.4 - 10.3)
No	38	578	616			Ref
<b>Ultrasuoni</b>						
No	3	71	74	5.898	0.052	Ref
1-3 volte	30	419	449			1.7 (0.5 - 5.7)
>3 volte	17	124	141			3.2 (0.92 - 11.5)

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

Stato delle Vaccinazioni	Modello rettificato (Modello 1)	Modello aggiustato con interazione (Modello 2)
Vaccinato	3.1 (1.4 - 6.8)	2.5 (1.1 - 5.6)
Non Vaccinato	Ref	Ref
<b>Razza</b>		
Non-Bianco	2.3 (1.0 - 5.2)	2.4 (1.1 - 5.4)
Bianco	Ref	Ref
<b>Sesso del bambino</b>		
Maschio	2.3 (1.2 - 4.3)	2.3 (1.2 - 4.4)
Femmina	Ref	Ref
<b>Nascita Pretermine</b>		
Si	5.0 (2.3 - 11.1)	NS
No	Ref	
<b>La nascita pretermine e l'interazione con la vaccinazione</b>		
Nessuna interazione	Non presente nel Modello	Ref
Pretermine e Vaccinato		6.6 (2.8 - 15.5)

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

In un modello finale aggiustato e progettato per testare tale possibilità, cioè verificare l'interazione fra nascita pretermine e vaccinazione, i seguenti fattori sono rimasti significativamente associati con NDD: vaccinazione (OR 2.5, 95% CI: 1.1, 5.6), razza non bianca (OR 2.4, 95% CI: 1.1, 5.4), e sesso maschile (OR 2.3, 95% CI: 1.2, 4.4). Mentre la nascita prematura non è stata significativamente associata con lo sviluppo di NDD, l'interazione con le vaccinazioni è stata associata con lo sviluppo di NDD con una probabilità maggiore di 6,6 volte (95% CI: 2.8, 15.5) (Tabella 8).

## Discussione

Facendo seguito ad una raccomandazione da parte dell'Institute of Medicine [19] di produrre studi che confrontassero i risultati di salute di bambini vaccinati e non, il presente studio è focalizzato su bambini che ricevono istruzione parentale, di età compresa tra i 6 e i 12 anni ed è basato su report anonimi da parte delle madri sulle condizioni durante la gravidanza, la storia della nascita, malattie diagnostiche dal medico, farmaci e cure sanitarie. Coloro che hanno risposto al questionario erano principalmente donne bianche, sposate, che hanno frequentato il college, con un reddito alto, che sono state contattate ed invitate a partecipare allo studio da parte dei leader delle organizzazioni di istruzione parentale di cui facevano parte. I dati raccolti nell'indagine sono stati utilizzati anche per determinare se le vaccinazioni possano essere associate specificamente con lo sviluppo di NDD, una categoria diagnostica derivata comprendente le diagnosi di disabilità di apprendimento, ASD e/o ADHD.

Riguardo a condizioni croniche o acute, i bambini vaccinati avevano avuto con minore probabilità rispetto ai non vaccinati la varicella e la pertosse, ma avevano avuto con maggiore probabilità, contrariamente alle aspettative, una diagnosi di otite media, polmonite, rinite allergica, eczema e NDD. Avevano inoltre assunto più probabilmente antibiotici, farmaci per le allergie e antifebbrili; erano stati loro applicati tubi auricolari di ventilazione ed erano stati visitati per motivi di salute da un medico o erano stati ospedalizzati. La ragione del ricovero e l'età del bambino in quel momento non sono state registrate, ma quest'ultimo dato appare coerente con un'indagine in cui vengono segnalati 38801 denunce al VAERS di bambini che erano stati ricoverati o che erano deceduti dopo la vaccinazione. Tale indagine denuncia una relazione diretta tra il numero di dosi di vaccino somministrate in una sola volta e il tasso di ospedalizzazione o morte; inoltre, più il bambino era piccolo quando è stato somministrato il vaccino, più alto era il tasso di ospedalizzazione o decesso [55]. Il tasso di ospedalizzazione cresce da 11% per due dosi di vaccino, al 23,5% per 8 dosi ( $r^2 = 0.91$ ), mentre il tasso di mortalità cresce significativamente dal 3,6% per chi ha ricevuto 1-4 dosi al 5,4 % per coloro che hanno ricevuto 5-8 dosi.

A sostegno dell'ipotesi che il numero di vaccini somministrati possa essere coinvolto nel rischio di malattie croniche associate ad essi, il confronto tra bambini completamente, parzialmente o per niente vaccinati fatto nel presente studio, ha mostrato che i bambini parzialmente vaccinati avevano maggiori probabilità di avere malattie croniche, ma in misura intermedia tra i completamente e i per niente vaccinati, in particolare per quanto riguarda riniti allergiche, ADHD, eczema, disabilità di apprendimento, e NDD in generale.

I tassi nazionali di ADHD e LD sono analoghi a quelli dell'indagine. Il tasso di ADHD negli Stati Uniti in soggetti di età compresa tra 4 e 17 anni (il doppio rispetto all'intervallo di età dei bambini nel presente studio) è di 11% [31]. Il tasso di ADHD emerso nello studio, per bambini dai 6 ai 12 anni, è di 3,3% e 4,7% se vengono presi in considerazione solo i bambini vaccinati. Il tasso nazionale di LD è 5% [32], mentre i dati emersi dallo studio mostrano un tasso di 3,9% per tutti i gruppi e del

5,6% considerando solo i bambini vaccinati. Tuttavia la prevalenza di ASD al 2,24% stabilita in un'indagine fatta dal CDC ai genitori è minore rispetto a quella stabilita dall'indagine, con un tasso del 3,3%. I vaccinati di sesso maschile hanno ricevuto con più probabilità rispetto al sesso femminile una diagnosi di rinite allergica o NDD. La percentuale di maschi vaccinati con un NDD nel presente studio (14,4%) è in linea con le scoperte nazionali basate su risposte da parte dei genitori a questionari, che indicano come il 15% dei bambini americani tra i 3 e i 17 anni negli anni 2006-2008 ha avuto un NDD [28]. I maschi hanno maggiori probabilità delle femmine di ricevere una diagnosi di NDD, soprattutto di ASD [29].

La vaccinazione è stata fortemente associata sia all'otite media che alla polmonite, che sono fra le complicazioni più comuni dell'infezione da morbillo [56, 57]. Le probabilità di otite media erano circa quattro volte più alte fra i vaccinati (OR 3.8, 95% CI: 2.1, 6.6) e le probabilità di miringotomia con drenaggio trans timpanico erano otto volte più elevate rispetto a quelle dei bambini non vaccinati (OR 8.0, 95% CI: 1.0, 66.1). L'otite media acuta (OMA) è un'infezione infantile molto comune, causando fino a 30 milioni di visite mediche ogni anno negli USA ed essendo il motivo più frequente di prescrizione di antibiotici ai bambini [58, 59]. Il picco di incidenza di OMA è tra i 3 e i 18 mesi e l'80% dei bambini l'ha avuta almeno una volta prima dei tre anni. I tassi di OMA sono aumentati negli ultimi decenni [60]. A livello mondiale, l'incidenza di OMA è del 10,9% con 709 milioni di casi ogni anno, di cui il 51% sono bambini sotto i 5 anni di età [61]. L'OMA pediatrica è un problema significativo a livello sanitario negli USA, causando una spesa annua di 2,88 miliardi di dollari in cure mediche [62].

Numerosi rapporti di AOM sono stati archiviati nel database VAERS. Se si fa una ricerca digitando "Casi in cui l'età è inferiore a 1 e l'intervallo di insorgenza è 0 o 1 o 2 o 3 o 4 o 5 o 6 o 7 giorni e il sintomo è otite media" [63] ha rivelato che 438.573 casi sono stati segnalati tra il 1990 e il 2011, spesso con febbre e altri segni e sintomi di infiammazione e coinvolgimento del sistema nervoso centrale. Uno studio [64] ha valutato la colonizzazione naso-faringea di *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *M. catarrhalis* durante una OMA in bambini completamente o parzialmente vaccinati con 0 o una dose di vaccino coniugato antipneumococcico epta-valente (PCV7) e un "gruppo di controllo storico" composto da bambini appartenenti all'era precedente al PCV7, trovando una maggiore frequenza di *M. catarrhalis* nel gruppo di vaccinati rispetto al gruppo dei parzialmente vaccinati e del controllo (rispettivamente 76% contro 62% e 56%). Un alto tasso di colonizzazione da *Moraxella catarrhalis* è associato con un più alto rischio di OMA [65].

Una vaccinazione efficace contro le infezioni da pneumococco può portare alla sostituzione di questi ultimi nella cavità rinofaringea da sierotipi e malattie da pneumococco non vaccinicco [66]. La vaccinazione con PCV-7 ha un effetto marcato sulla composizione del microbiota dell'alto tratto respiratorio nei bambini, andando oltre i cambiamenti nella distribuzione dei sierotipi di pneumococco e dei potenziali patogeni noti e determinando un aumento di anaerobi, batteri gram-positivi e specie batteriche gram-negative. La somministrazione di PCV7 è inoltre associata all'insorgere ed espandersi di tipi di specie orofaringee.

Tali osservazioni hanno suggerito che l'eradicazione del sierotipo pneumococcico del vaccino potrebbe essere seguita dalla colonizzazione di altre specie batteriche nella cavità rinofaringea rimasta vuota, portando ad uno squilibrio nella composizione batterica (disbiosi) e ad un aumento di rischio di otite media. È stato raccomandato un monitoraggio a lungo termine per poter comprendere tutte le implicazioni di cambiamenti nella struttura del microbiota causati dalla vaccinazione [67].

Il secondo obiettivo dello studio era focalizzato su uno specifico risultato di salute, cercando di determinare se la vaccinazione potesse rimanere associata all'insorgere di disturbi del neuro sviluppo (NDD) dopo un controllo sulla base di altri fattori di misurazione. A seguito di aggiustamento, i fattori

che sono rimasti significativamente associati con NDD erano: vaccinazione, razza non bianca, sesso maschile e nascita pretermine.

L'associazione apparentemente così forte tra vaccini e nascita pretermine con lo sviluppo di NDD ha suggerito la possibilità di un'interazione fra questi tre fattori. Questo è stato dimostrato in un modello finale aggiustato con interazione (atto a verificare l'interazione fra nascita pretermine e vaccinazione). In tale modello vaccinazione, razza non bianca e sesso maschile sono rimasti associati con NDD, mentre la nascita prematura da sola non è stata più associata con lo sviluppo di NDD. Tuttavia, l'interazione tra nascita pretermine e vaccinazioni è stata associata con lo sviluppo di NDD con una probabilità maggiore di 6,6 volte.

In sintesi, vaccinazioni, razza non bianca e genere maschile sono stati significativamente associati con le NDD dopo il controllo su altri fattori. La nascita prematura, sebbene significativamente associata con NDD in analisi non aggiustate e aggiustate, non è stato più associato a NDD nel modello finale con interazione. Tuttavia, nascita pretermine e vaccini combinati sono stati fortemente associati con NDD nel modello finale aggiustato con interazione, più che raddoppiando le probabilità di NDD rispetto alla sola vaccinazione. La nascita prematura è da molto tempo conosciuta come uno dei principali fattori di NDD [68, 69], ma siccome i bambini nati pretermine vengono regolarmente vaccinati, gli effetti della nascita pretermine e della vaccinazione non sono stati esaminati separatamente. Il presente studio suggerisce che la vaccinazione potrebbe essere un fattore che contribuisce alla patogenesi di NDD e che la nascita pretermine da sola potrebbe avere un minore e ridotto ruolo nelle NDD (definite qui come ASD, ADHD e/o disabilità di apprendimento) di quanto si creda attualmente. I risultati della ricerca suggeriscono inoltre che la vaccinazione abbinata alla nascita prematura possa aumentare le probabilità di NDD rispetto alla sola vaccinazione.

## **Potenziati limitazioni**

Il nostro obiettivo non è stato quello di testare un'ipotesi specifica sull'associazione tra vaccinazione e salute. Lo scopo dello studio era determinare se i risultati sulla salute dei bambini vaccinati fossero diversi da quelli di bambini non vaccinati che ricevevano un'istruzione parentale, prendendo come dato di fatto che i vaccini abbiano effetti non specifici sulla morbilità e mortalità oltre alla protezione contro patogeni mirati [11]. Tale confronto si è basato su testimonianze fatte dalle madri su fattori legati alla gravidanza, anamnesi, vaccinazioni, malattie diagnosticate dal medico, farmaci e uso dei servizi sanitari. Abbiamo testato l'ipotesi nulla di nessuna differenza nei risultati utilizzando test chi-quadrato, e quindi utilizzare gli odds ratio e il 96% di intervallo di confidenza per determinare la forza e il peso dell'associazione.

Se gli effetti della vaccinazione sulla salute fossero limitati alla protezione contro i patogeni mirati, come si presume essere il caso [21], non ci si aspetterebbe una differenza nei risultati tra i vaccinati e gruppi non vaccinati tranne che per aliquote ridotte delle malattie infettive target. Tuttavia, in questo campione omogeneo di 666 bambini sono state riscontrate impressionanti differenze in diversi risultati di salute tra i due gruppi. I vaccinati avevano meno probabilità di avere avuto la varicella o la pertosse, come previsto, ma era più probabile che fosse stata diagnosticata una polmonite un'otite, nonché allergie e NDD.

Quale credibilità possono avere questi risultati? Lo studio non è stato concepito per essere basato su un campione rappresentativo di bambini che ricevono istruzione parentale, ma su un campione di convenienza di dimensioni sufficienti per testare differenze significative nei risultati. Sono stati scelti bambini che fanno homeschooling perché i loro tassi di vaccinazione sono inferiori rispetto a quelli dei bambini nella popolazione generale. A tale riguardo, il nostro sondaggio pilota è stato un successo, dal momento che sono stati resi disponibili dati su 261 bambini non vaccinati.



Per evitare la possibilità di dati troppo soggettivi o basati su opinioni, sono state richieste solo informazioni reali e i questionari chiedevano solo eventi memorabili come le malattie diagnosticate da un medico al bambino. Per ridurre al minimo potenziali pregiudizi nelle informazioni fornite dalle madri, tutte le comunicazioni con queste ultime sono avvenute enfatizzando neutralità riguardo alla vaccinazione e alla sicurezza dei vaccini. Per minimizzare faziosità causate dalla memoria, gli intervistati dovevano utilizzare i libretti vaccinali dei propri bambini. Per migliorare l'affidabilità, sono state utilizzate domande a risposta chiusa e per procedere nel test occorreva rispondere a tutte le domande. Per migliorare la validità, è stato chiesto di scrivere solo malattie diagnosticate dal medico.

Le risposte non hanno potuto essere validate con la produzione di certificati medici, in quanto l'indagine doveva rimanere anonima. Tuttavia, le auto segnalazioni su eventi significativi vengono considerate valide a livello ufficiale quando non siano disponibili documenti medici o amministrativi [70]. Se le madri avessero dovuto produrre copia dei certificati medici riguardanti i loro bambini, non sarebbe più stata un'indagine anonima e solo in pochi avrebbero completato i questionari. Siamo stati avvisati dai responsabili delle associazioni di istruzione parentale che se avessimo messo come requisito per partecipare all'indagine la produzione di certificati medici, gli sforzi di reclutamento non avrebbero avuto successo.

Un'ulteriore limitazione potenziale è la sottovalutazione della malattia nei bambini non vaccinati. Potrebbe essere che i bambini non vaccinati, siccome vengono visitati più raramente dai medici, abbiano minor tasso di malattia perché è meno probabile che venga fatta loro una diagnosi? I bambini vaccinati infatti, risulta dal questionario che erano stati visitati da un dottore nei 12 mesi precedenti per una visita di routine con maggiore frequenza rispetto ai non vaccinati (57.5% vs. 37.1%,  $p < 0.001$ ; OR 2.3, 95% CI: 1.7, 3.1). Durante tali visite normalmente i bambini vengono vaccinati, e le famiglie contrarie alle vaccinazioni tendono dunque ad evitarle per non dover rifiutare apertamente la vaccinazione. Tuttavia, meno visite mediche non significa necessariamente che i bambini non vaccinati hanno meno probabilità di essere visti da un medico se la loro condizione lo giustifica. Infatti, dal momento che i bambini non vaccinati avevano maggiori probabilità di ricevere una diagnosi di varicella o pertosse, che necessita di una visita pediatrica, è improbabile che le differenze nei risultati di salute siano causati da una sottovalutazione.

I punti di forza dello studio includono il design unico dello studio, che coinvolge madri che praticano homeschooling come intervistati, e il campione relativamente grande di bambini non vaccinati, che ha reso possibile confrontare i risultati di salute attraverso lo spettro della copertura vaccinale. Inoltre il reclutamento delle madri biologiche come rispondenti ci ha permesso di testare le ipotesi sul ruolo dei fattori legati alla gravidanza e alla storia di nascita, nonché alle vaccinazioni nell'insorgere di NDD e altre condizioni specifiche. Si tratta inoltre di un'indagine svolta all'interno di un gruppo di popolazione demograficamente omogenea: principalmente bianchi, con reddito e livello di istruzione alti, famiglie che praticano istruzione parentale e bambini tra i 6 e i 12 anni. le informazioni sono state raccolte sulla base delle risposte anonime date dalle madri biologiche, che sono ovviamente ben informate circa lo stato vaccinale e di salute dei loro bambini, rendendo i loro report più attendibili.

## Conclusioni

Le valutazioni sugli effetti a lungo termine del programma vaccinale sulla morbilità e la mortalità sono limitate [71]. In questa indagine pilota su bambini vaccinati e non vaccinati che ricevono istruzione parentale, sono state riscontrate minori probabilità di contrarre la varicella e la pertosse nei bambini vaccinati, come previsto, ma inaspettatamente maggiori probabilità per altre condizioni diagnosticate da un medico. Sebbene la forma trasversale dello studio ne limiti l'interpretazione causale, la forza e la coerenza dei risultati, l'apparente relazione "dose-risposta" tra vaccinazioni e

molte forme di malattie croniche e la significativa associazione con i disturbi del neuro sviluppo, tutti questi dati supportano la possibilità che alcuni aspetti dell'attuale programma vaccinale possano contribuire al rischio di morbidità infantile. La vaccinazione è rimasta significativamente associata con NDD anche dopo aver controllato altri fattori, mentre la nascita pretermine da sola, a lungo considerata uno dei fattori di maggior rischio per le NDD, non è stata associata a questi disturbi dopo aver controllato l'interazione fra nascita prematura e vaccinazione. Eppure, tale fattore insieme alla vaccinazione è stata associata ad un apparente aumento sinergico dei tassi di NDD, più alti di quelli della vaccinazione da sola. Ciò nonostante i risultati dell'indagine dovrebbero essere interpretati con cautela. Primo, è necessario produrre ulteriori ricerche per replicare tali risultati in studi basati su campioni più estesi e con un più forte progetto di ricerca. Secondo, soggetto ad essere replicato, i fattori potenzialmente dannosi del programma vaccinale, dovrebbero essere identificati, affrontati e si dovrebbe comprendere i meccanismi che li causano. Tali studi sono fondamentali per ottimizzare l'impatto delle vaccinazioni sulla salute dei bambini.

### **Interessi conflittuali**

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

### **Contributi dell'autore**

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

### **Fonti di finanziamento**

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

### **Ringraziamenti**

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

### **Disconoscimento**

Questo studio è stato approvato dall'Institutional Review Board della Jackson State University e portato a termine prima dell'appuntamento della Dr.ssa Mawson nella Jackson State University.

## Riferimenti

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (1999) Ten great public health achievements--United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 48: 241-243. [[Crossref](#)]
2. Whitney CG, Zhou F, Singleton J, Schuchat A; Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014) Benefits from immunization during the vaccines for children program era - United States, 1994-2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 63: 352-355. [[Crossref](#)]
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2007) Vaccination coverage among children in kindergarten--United States, 2006-07 school year. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56: 819-821. [[Crossref](#)]
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013) Vaccination coverage among children in kindergarten - United States, 2012-13 school year. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 62: 607-612. [[Crossref](#)]
5. <http://www.cdc.gov/vaccines/vacgen/whatifstop.htm> (Accessed 19 June 2016)
6. [http://www.hhs.gov/nvpo/vacc\\_plan/index.html](http://www.hhs.gov/nvpo/vacc_plan/index.html) (Accessed 19 June 2015).
7. <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/index.html> (Accessed 19 June 2016).
8. Ward BJ (2000) Vaccine adverse events in the new millennium: is there reason for concern? *Bull World Health Organ* 78: 205-215. [[Crossref](#)]
9. Sienkiewicz D, Kulak W, Okurowska-Zawada B, Paszko-Pateg G (2012) Neurologic adverse events following vaccination. *Prog Health Sci* 2:129-141.
10. Pollard AJ (2007) Childhood immunisation: what is the future? *Arch Dis Child* 92:426-433. [[Crossref](#)]
11. Aaby P, Whittle H, Benn CS (2012) Vaccine programmes must consider their effect on general resistance. *BMJ* 344: e3769. [[Crossref](#)]
12. Cunningham AS (2015) Vaccine mandates in the US are doing more harm than good. *BMJ* 351: h4576. [[Crossref](#)]
13. Dórea JG. Exposure to mercury and aluminum in early life: developmental vulnerability as a modifying factor in neurologic and immunologic effects. *Int J Environ Res Public Health*(2015) 12(2):1295-313.
14. Crowcroft NS1, Deeks SL2, Upshur RE2 (2015) Do we need a new approach to making vaccine recommendations? *BMJ* 350: h308. [[Crossref](#)]
15. Kessler DA1 (1993) Introducing MEDWatch. A new approach to reporting medication and device adverse effects and product problems. *JAMA* 269: 2765-2768. [[Crossref](#)]
16. [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=11234](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11234) (Accessed 19 June 2016)
17. [http://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/iso-finalscientific\\_agenda-nov-10.pdf](http://www.cdc.gov/vaccinesafety/pdf/iso-finalscientific_agenda-nov-10.pdf) (Accessed 19 June 2016).
18. Institute of Medicine (2012) *Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. The National Academies Press, Washington, DC.
19. Institute of Medicine (2013) *The childhood immunization schedule and safety: Stakeholder concerns, scientific evidence, and future studies*. The National Academies Press, Washington, DC.
20. Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, et al. (2014) Safety of vaccines used for routine immunization of US children: a systematic review. *Pediatrics* 134:325-337. [[Crossref](#)]
21. Siegrist CA (2008) *Vaccine Immunology*. Vaccines. (5th Edtn). Saunders Elsevier.
22. Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P (2013) A small jab - a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol* 34: 431-439. [[Crossref](#)]
23. Jensen KJ, Benn CS, van Crevel R (2016) Unravelling the nature of non-specific effects of vaccines - A challenge for innate immunologists. *Semin Immunol* 28:377-383. [[Crossref](#)]
24. Sørup S, Benn CS, Poulsen A, Krause TG, Aaby P, et al. (2014) Live vaccine against measles, mumps, and rubella and the risk of hospital admissions for nontargeted infections. *JAMA* 311: 826-835. [[Crossref](#)]
25. Aaby P, Benn C, Nielsen J, Lisse IM, Rodrigues A, et al. (2012) Testing the hypothesis that diphtheria-tetanus-pertussis vaccine has negative non-specific and sex-differential effects on child survival in high-mortality countries. *BMJ Open* 2:e000707. [[Crossref](#)]
26. Garly ML1, Jensen H, Martins CL, Balé C, Baldé MA, et al. (2004) Hepatitis B vaccination associated with higher female than male mortality in Guinea-Bissau: an observational study. *Pediatr Infect Dis J* 23:1086-1092. [[Crossref](#)]
27. Grandjean P, Landrigan PJ (2006) Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet* 368: 2167-2178. [[Crossref](#)]
28. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, et al. (2011) Trends in the prevalence of developmental disabilities in US Children, 1997-2008. *Pediatrics* 127:1034-1042. [[Crossref](#)]
29. Baio J (2014) Prevalence of Autism Spectrum Disorder among children aged 8 years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2010 Surveillance Summaries. *MMWR* 63:1-21.
30. Zablotzky B, Black LI, Maenner MJ, Schieve LA, Blumberg SJ (2015) Estimated prevalence of autism and other developmental disabilities following questionnaire changes in the 2014 National Health Interview Survey. *Natl Health Stat Report* 13:1-20.
31. Visser SN, Danielson ML, Bitsko RH, Holbrook JR, Kogan MD, et al. (2014) Trends in the parent-report of health care provider-diagnosed and medicated attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003-2011. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 53:34-46.e2. [[Crossref](#)]

32. Cortiella C, Horowitz SH (2014) The State of Learning Disabilities: Facts, Trends and Emerging Issues. National Center for Learning Disabilities, New York:.
33. Cornwall W (2015) Autism rates are up, but is it really on the rise? Science Magazine.
34. Landrigan PJ (2010) What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr* 22: 219-225.[[Crossref](#)]
35. Nevison CD (2014) A comparison of temporal trends in United States autism prevalence to trends in suspected environmental factors. *Environ Health* 13: 73.[[Crossref](#)]
36. Shaw CA, Seneff S, Kette SD, Tomljenovic L, Oller JW Jr, et al. (2014) Aluminum-induced entropy in biological systems: implications for neurological disease. *J Toxicol* 2014: 491316.[[Crossref](#)]
37. Sealey LA, Hughes BW, Sriskanda AN1, Guest JR1, Gibson AD1, et al. (2016) Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. *Environ Int* 88: 288-298.[[Crossref](#)]
38. <http://www.hrsa.gov/vaccinecompensation/data.html> (Accessed 20 June 2016).
39. Holland M, Conte L, Krakow R, Colin L (2011) Unanswered questions from the Vaccine Injury Compensation Program: A review of compensated cases of vaccine-induced brain injury. *Pace Environ L Rev* 28:480.
40. Doja A, Roberts W (2006) Immunizations and autism: a review of the literature. *Can J Neurol Sci* 33: 341-346.[[Crossref](#)]
41. Price CS, Thompson WW, Goodson B, Weintraub ES, Croen LA, et al. (2010) Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics* 126: 656-664.[[Crossref](#)]
42. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES (2013) Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr* 163:561-567. [[Crossref](#)]
43. McNeil MM, Gee J, Weintraub ES, Belongia EA, Lee GM, et al. (2014) The Vaccine Safety Datalink: successes and challenges monitoring vaccine safety. *Vaccine* 32:5390-5398. [[Crossref](#)]
44. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD (2014) Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 32: 3623-3629. [[Crossref](#)]
45. Jain A, Marshall J, Buikema A, Bancroft T, Kelly JP, et al. (2015) Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA* 313: 1534-1540.[[Crossref](#)]
46. Gerber JS, Offit PA (2009) Vaccines and autism: a tale of shifting hypotheses. *Clin Infect Dis* 48: 456-461.[[Crossref](#)]
47. Choi BK, Manning ML (2010) The immunization status of home-schooled children in America. *J Pediatr Health Care* 24: 42-47.[[Crossref](#)]
48. Ray BD (2010) Academic achievement and demographic traits of homeschool students: a nationwide study. *J Acad Leadership* 8: 1.
49. [https://www.census.gov/library/publications/time-series/statistical\\_abstracts.html](https://www.census.gov/library/publications/time-series/statistical_abstracts.html) (Accessed 19 August 2016).
50. <http://files.eric.ed.gov/fulltext/ED505409.pdf> (Accessed 22 August 2016)
51. <http://nces.ed.gov/pubs2006/2006042.pdf> (Accessed 22 August 2016).
52. <http://eric.ed.gov/?id=ED544174> (Accessed 22 August 2016).