

SICUREZZA DI VACCINI SOMMINISTRATI CONTEMPORANEAMENTE RISPETTO AGLI STESSI SOMMINISTRATI SINGOLARMENTE IN ETÀ PEDIATRICA

a cura della Dott.ssa Caterina Russo

TAKE HOME MESSAGE

- Le vaccinazioni sono raccomandate in età pediatrica e molto probabilmente un numero sempre crescente di vaccini verrà co-somministrato in futuro;
- Le incertezze sulla sicurezza della co-somministrazione dei vaccini nei bambini suscitano titubanza nei genitori e nel personale sanitario;
- Questo studio riassume le evidenze scientifiche disponibili sulla sicurezza della co-somministrazione dei vaccini in età pediatrica rispetto agli stessi somministrati singolarmente;
- Differenze statisticamente significative tra i gruppi di somministrazione sono riconducibili a 16 eventi avversi e riferite a 11 differenti co-somministrazioni;
- Le evidenze scientifiche disponibili sulla sicurezza della co-somministrazione dei vaccini nei bambini sono sufficienti a informare correttamente i pazienti e i genitori, ma non a influenzare le pratiche di immunizzazione.

I VACCINI

I vaccini sono preparati biologici costituiti da: microrganismi uccisi (*"vaccini inattivati"*, come quelli per il morbillo, la rosolia, la parotite, la varicella, la febbre gialla e la tubercolosi); microrganismi resi non patogeni (*"vaccini vivi attenuati"*, come quelli per l'epatite A, la poliomielite e il vaccino anti-influenzale *split*); antigeni propri del microrganismo (*"vaccini ad antigeni purificati"*, come quelli per la pertosse acellulare e come il vaccino anti-meningococco e antinfluenzale a subunità); sostanze prodotte dai microrganismi e rese sicure (*"vaccini ad anatossine"*, come quelli per il tetano e la difterite); proteine ottenute con tecniche di ingegneria genetica (*"vaccini a Dna ricombinante"*, come quelli per l'epatite B e il meningococco B). I vaccini *"simulano"* nell'organismo il primo contatto con l'agente patogeno, evocando una risposta immunitaria di tipo umorale e cellulare senza provocare malattia. Il principio su cui si basa un vaccino è la memoria immunologica, ossia la capacità del sistema immunitario (SI) di *"ricordare"* i microrganismi che hanno attaccato in passato l'organismo, rispondendo velocemente ad essi e con una quantità di anticorpi (per l'appunto *"le cellule della memoria"*) sufficiente a contrastare il nuovo attacco.

La vaccinazione costituisce un intervento preventivo da effettuare prima dell'esposizione al patogeno. Tuttavia, in alcuni casi, può rappresentare una forma di profilassi anche se effettuata dopo avvenuta esposizione all'agente infettivo. Attraverso i vaccini si possono prevenire numerose malattie. In Italia risultano obbligatorie le vaccinazioni contro la poliomelite, il tetano, la pertosse, l'epatite B, la difterite, il morbillo, la rosolia, la parotite, l'*Haemophilus influenzae*, per i nati dal 2017 anche contro la varicella. Le vaccinazioni sono raccomandate nei bambini piccoli (0-4 anni), che non possiedono una memoria immunologica e quindi sono maggiormente esposti alle malattie infettive rispetto agli adulti. I pazienti cosiddetti "fragili", tra cui gli anziani (>65 anni) e le donne in gravidanza costituiscono altre categorie a rischio. All'interno di una popolazione, una percentuale elevata di individui vaccinati riduce la probabilità che i soggetti non vaccinati (perché non rispondono alla vaccinazione o perché controindicata) contraggano l'infezione ("immunità di gregge"). Per altro, coperture sufficientemente alte ostacolano la circolazione del patogeno fino a determinarne la scomparsa [1].

LA CO-SOMMINISTRAZIONE DI VACCINI

La crescente disponibilità di nuovi vaccini rende complessa la valutazione della loro co-somministrazione in termini di sicurezza. Molto probabilmente, un numero crescente di vaccini verrà co-somministrato in futuro. Infatti, la co-somministrazione potrebbe favorire l'introduzione di nuovi vaccini nei programmi di immunizzazione e accrescere i tassi di copertura vaccinale [2]. In questo modo, i programmi di immunizzazione pediatrica risulteranno ampi. I calendari di vaccinazione sono pianificati sulla base di evidenze di efficacia e sicurezza provenienti dagli studi clinici. Ad ogni modo, il numero e il tipo di vaccini somministrati e la popolazione vaccinata possono differire da quelli studiati nei *trial*. La presenza di un campione esiguo di pazienti impiegato negli studi clinici, le molteplici possibilità di co-somministrazione e la bassa incidenza di eventi avversi che si verificano a seguito delle vaccinazioni (AEFI) rendono difficoltosa la ricerca e l'interpretazione di dati sulla sicurezza delle co-somministrazioni di vaccini rispetto alle singole somministrazioni. Incertezze sulla sicurezza della somministrazione contemporanea di vaccini suscitano titubanza nei genitori [3]. Inoltre, il personale di assistenza sanitaria necessita di maggiori informazioni riguardo i vaccini co-somministrati [4]. Il programma di immunizzazione dei bambini e le evidenze *real life* sulla co-somministrazione dei vaccini sono attualmente limitate e poco conclusive.

OBIETTIVO DELLO STUDIO

Lo scopo del presente studio è quello di riassumere le evidenze scientifiche disponibili sulla sicurezza della co-somministrazione dei vaccini nei bambini, effettuando una revisione sistematica della letteratura.

FASI DELLO STUDIO

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura sugli studi riguardanti la sicurezza delle co-somministrazioni dei vaccini nei bambini, tra il 1999 e il 2019, secondo il *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). La strategia di ricerca ha riguardato il recupero degli studi condotti in una popolazione pediatrica che ha ricevuto contemporaneamente più di un vaccino e per cui sono stati riportati effetti avversi. Sono stati ricercati articoli in inglese pubblicati tra il 1999 e il 2019 in "Pubmed" (incluso Medline), "Embase", nella libreria "Cochrane".

Lo studio più recente è stato effettuato il 29 gennaio 2019. Al fine di individuare ulteriori articoli sono state, poi, consultate alcune liste di referenze. Il testo integrale degli articoli è stato fornito dalla libreria dell'Università di Basilea. Tutte le referenze sono state organizzate utilizzando "Zotero" [5]. Gli articoli considerati validi sono stati quelli in cui la popolazione di studio è costituita da soggetti di età inferiore a 18 anni o da soggetti di età superiore e inferiore a 18 anni, in cui la co-somministrazione di almeno due vaccini è stata indicata nel titolo o nell'*abstract* e sono stati riportati i dati di sicurezza. Relativamente alla popolazione di studio è stata stabilita l'età minima (0-16 anni, con mediana di 1 anno) e massima (tra 7 settimane e 49 anni, con mediana di 23 mesi) dei bambini da includere, la dimensione del campione e sono stati applicati i criteri di inclusione e di esclusione. La valutazione della sicurezza è stata condotta confrontando i vaccini co-somministrati con gli stessi vaccini somministrati singolarmente. Le analisi sono state condotte in R [6].

STUDI ANALIZZATI

Dall'indagine è emerso che 50 studi hanno confrontato i vaccini in co-somministrazione con gli stessi somministrati separatamente, valutandone i dati relativi alla sicurezza. (Tabella 1).

STUDI INDIVIDUATI N=391	
STUDI INCLUSI NELL'ANALISI* (N=185)	NUMERO (%)
<ul style="list-style-type: none">• che confrontano la co-somministrazione di vaccini con la somministrazione separata degli stessi vaccini	50 (27%)
<ul style="list-style-type: none">• che confrontano la co-somministrazione di vaccini con una parte di essi somministrati singolarmente	56 (30%)
<ul style="list-style-type: none">• che confrontano la co-somministrazione di vaccini con stessi antigeni ma combinati in un unico vaccino	20 (11%)
<ul style="list-style-type: none">• che confrontano la co-somministrazione di vaccini con altri vaccini	6 (3%)
<ul style="list-style-type: none">• che riportano dati di sicurezza per la co-somministrazione di vaccini senza effettuare un confronto	58 (31%)

* che riportano i dati di sicurezza riguardanti la co-somministrazione di almeno due vaccini nei bambini (dal 1999 al 2019).

Tali studi sono stati poi caratterizzati, analizzando la dimensione del campione per tipologia di studio (Tabella 2). La dimensione mediana del campione nella totalità degli studi considerati (N=50) è stata di 726 (IQR 328-1199). Gli studi clinici randomizzati (RCT) hanno rappresentato il 90% degli studi analizzati e sono stati condotti su un campione di dimensioni comprese tra 64 e 2648 bambini. L'età minima dei bambini variava dalla nascita a 16 anni (mediana di 1 anno) e quella massima da 7 settimane a 49 anni (mediana di 23 mesi). Sono stati inclusi 7 studi comprendenti anche soggetti di 18 anni. Trentasette studi (74%) hanno riguardato solo bambini sani e i dati di sicurezza sono derivati da segnalazioni di AEFI effettuate dai genitori. Venti studi (40%) hanno escluso i bambini con allergie note o ipersensibilità ai vaccini o alle componenti dei vaccini.

Tabella 2. Dimensione dei campioni per tipo di studio				
TIPOLOGIA DI STUDIO	NUMERO DI STUDI (N=50)	DIMENSIONE MINIMA DI CAMPIONE	DIMENSIONE MEDIANA DI CAMPIONE	DIMENSIONE MASSIMA DI CAMPIONE
RCT di fase non specificata	27	64	550	2503
RCT di fase 2	3	200	2499	2648
RCT di fase 2b	1		460	
RCT di fase 3	9	312	802	1620
RCT di fase 3b	2	716	730	744
RCT di fase 4	3	376	1341	1504
Studio caso-controllo	1		590	
Studio prospettico osservazionale di coorte	1		530	
Studio retrospettivo osservazionale di coorte	1		36.844	
Report di sorveglianza	1		128.297	
Report di casi	1		833	

I vaccini co-somministrati e studiati più frequentemente sono riportati in Tabella 3.

Tabella.3. I vaccini studiati	
VACCINO	NUMERO DI STUDI
Vaccino quadrivalente anti-meningococco A, C, W135 e Y coniugato (MenACWY)	16 (32%)
Vaccino contro la difterite, il tetano e la pertosse acellulare (DTaP)	11 (22%)
Vaccino contro il tetano, anti-difterite ridotto e contro la pertosse acellulare (Tdap)	11 (22%)
Vaccino contro la difterite, il tetano e la pertosse acellulare (adsorbito), contro l'epatite B, contro il poliovirus (inattivato), contro l' <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (coniugato) (DTaP-HepB-IPV/Hib)	10 (20%)
Vaccino contro il morbillo, la parotite e la rosolia (MMR)	9 (18%)
Vaccino coniugato anti-pneumococco 7-valente (PCV7)	9 (18%)
Vaccino coniugato anti-pneumococco 13-valente (PCV13)	9 (18%)

SICUREZZA

Sono state rilevate differenze statisticamente significative tra la co-somministrazione di vaccini e la singola somministrazione degli stessi, riconducibili a 16 differenti eventi avversi e a 11 diverse co-somministrazioni (Tabella.4). Tredici studi (26%) hanno confrontato i vaccini co-somministrati con gli stessi vaccini somministrati separatamente trovando differenze statisticamente significative per quanto riguarda la sicurezza. Di questi 8 studi (16%) hanno identificato un numero significativamente maggiore di AEFI nei gruppi di co-somministrazione rispetto a quelli di somministrazione singola. In dettaglio: uno studio ha registrato un aumento significativo dell'insorgenza di febbre dalla somministrazione di PCV13 insieme a IIV3 (RD: 20.6%, RR: 2.2) rispetto alla singola somministrazione dei due vaccini [7]; un altro studio ha riportato un aumento significativo dell'insorgenza di febbre dopo co-somministrazione di DTaP-HepB-IPV/Hib con PCV7 (RD: 14.7%, RR: 2.5) rispetto alla somministrazione separata [8] (dalla letteratura sono emersi anche altri due studi relativi a questa combinazione di vaccini [9, 10]); tre studi hanno indicato un aumento significativo di dolore (RD: 6.3%, RR: 1.1), di ecchimosi (RD: 3.6%, RR: 2.6) [11] e di gonfiore al sito di iniezione (RD: 5.0%, RR: 1.5) [12] e un aumento significativo di mialgia (RD: 16%, RR: 1.5) [13], co-somministrando i vaccini MenACWY, Tdap e HPV rispetto alla somministrazione singola dei tre (un altro studio si è occupato di questa associazione di vaccini [14]); uno studio ha evidenziato un aumento significativo di sensibilità al sito di iniezione (RD: 15.6%, RR: 2.7) e di cefalea (RD: 22.9%, RR: 3.7) dopo la co-somministrazione di Td, MMR e HepB rispetto alla somministrazione separata [15]; uno studio ha mostrato un aumento significativo del vomito (RD: 10.0%, RR: 2.0) co-somministrando i vaccini DTaP-IPV/Hib, MenC e RV5 [16], mentre un ultimo studio ha riscontrato un aumento statisticamente significativo degli eventi avversi (RD: 19.1%, RR: 1.5), in seguito alla co-somministrazione di DTaP-IPV/Hib e MMR rispetto alle loro somministrazioni separate [17]. Al contrario, 5 studi (10%) hanno riportato un numero significativamente minore di AEFI nei gruppi di co-somministrazione rispetto a quelli di somministrazione singola. Di questi, uno studio ha sottolineato una riduzione significativa dei casi di diarrea (RD: -20.3%, RR: 0.5) e febbre (RD: -11.3%, RR: 0.5), a seguito della co-somministrazione di DTaP-IPV e RV5 [18] rispetto alle singole somministrazioni; uno studio ha registrato un eritema al sito di iniezione significativamente ridotto (RD: -15.4%, RR: 0.7) co-somministrando DTaP-HepB-IPV/Hib e MenC [19]; uno studio ha riportato un'eruzione cutanea (RD: -5.8%, RR: 0.6) e una rinorrea (RD: -6.1%, RR: 0.7) significativamente minore, dopo co-somministrazione di MMR, VAR e Hib-HepB [20] rispetto alla somministrazione singola degli stessi vaccini; uno studio ha segnalato un numero statisticamente ridotto di casi di rinofaringite (RD: -3.5%, RR: 0.6) e insonnia, in seguito alla co-somministrazione di PCV7 e MMRV [21]; un ultimo studio ha evidenziato una riduzione significativa dei casi di congiuntivite (RD: -0.7%, RR: 0.1) dalla co-somministrazione di OPV e LAIV rispetto alla somministrazione separata dei due vaccini [22]. Altri studi hanno esaminato le seguenti associazioni di vaccini, confrontandole con le singole somministrazioni degli stessi: MenACWY + Tdap [23-26], MenACWY + DTaP-HepB-IPV/Hib [27, 28], DTaP-HepB-IPV/Hib + MMRV [29-31], DTaP-HepB/Hib + MMRV [32], MMR + VAR [33, 34], HPV + HepB [35, 36], e IIV (H1N1) + IIV3 [37, 38].

Trentatré studi (66%) hanno invece confrontato i vaccini co-somministrati con gli stessi somministrati singolarmente, segnalando differenze in termini di sicurezza senza fornire una valutazione statistica. Quindi, ventinove di questi studi (58%) hanno riportato un aumento degli AEFI nei gruppi di co-somministrazione, mentre 17 studi (34%) ne hanno evidenziato una diminuzione. In generale, gli studi esaminati hanno mostrato differenze di AEFI tra i gruppi di somministrazione poco marcate. L'analisi statistica di queste differenze rilevate è stata condotta valutando l'intervallo di confidenza (nel 48%), il valore p (nel 28%), l'RD (nel 10%), l'RR (nel 4%), l'aRR (2%), l'IR (nell'1%), l'OR (nel 2%) ed effettuando il test di Fisher (nel 2%). Diciassette studi (34%) non hanno riportato alcuna valutazione statistica di cui 2 (4%) hanno osservato gli AEFI senza darne indicazione con numeri assoluti o espressi in percentuale.

Tabella 4. Differenze statisticamente significative di AEFI rilevate nei gruppi di co-somministrazione rispetto alla somministrazione singola di stessi vaccini.

VACCINI CO-SOMMINISTRATI	AEFI	
PCV13 + IIV3 [7]	Febbre	↑
DTaP-HepB-IPV/Hib + PCV7 [8]	Febbre	↑
MenACWY + Tdap + HPV [11]	Dolore al sito di iniezione	↑
MenACWY + Tdap + HPV [11]	Ecchimosi al sito di iniezione	↑
MenACWY + Tdap + HPV [12]	Gonfiore al sito di iniezione	↑
MenACWY + Tdap + HPV [13]	Mialgia	↑
Td + MMR + HepB [15]	Sensibilità al sito di iniezione	↑
Td + MMR + HepB [15]	Cefalea	↑
DTaP-IPV/Hib + MenC + RV5 [16]	Vomito	↑
DTaP-IPV/Hib + MMR [17]	Eventi avversi	↑
DTaP-IPV + RV5 [18]	Febbre	↓
DTaP-IPV + RV5 [18]	Diarrea	↓
DTaP-HepB-IPV/Hib + MenC [19]	Eritema al sito di iniezione	↓
MMR + VAR + Hib-HepB [20]	Eruzione cutanea	↓
MMR + VAR + Hib-HepB [20]	Rinorrea	↓
PCV7 + MMRV [21]	Rinofaringite	↓
PCV7 + MMRV [21]	Insonnia	↓
OPV + LAIV [22]	Congiuntivite	↓

VALIDITÀ DELLO STUDIO

- I risultati relativi alla co-somministrazione dei vaccini MenACWY, Tdap, HPV, riportati in Tabella 2, sono in linea con un altro studio riguardante la co-somministrazione di questi vaccini senza effettuare un confronto con gli stessi somministrati singolarmente [39].
I risultati riferiti alla co-somministrazione di DTaP-HepB-IPV/Hib e PCV7 (Tab.2) sono paragonabili a quelli di altri studi che hanno analizzato questi vaccini in co-somministrazione senza effettuare un confronto con gli stessi somministrati singolarmente [40-42].
- La coerenza dei dati riscontrata tra gli studi ha permesso di considerare le osservazioni sulla sicurezza affidabili.
- La mancata rilevazione di differenze significative, presente in alcuni studi, potrebbe essere dovuta ad un potere statistico non riportato.
- Nonostante i pochi studi condotti su stessi vaccini co-somministrati e somministrati singolarmente, nessuno degli studi dichiaranti un aumento o una diminuzione di AEFI nei gruppi di co-somministrazione è stato smentito da altri studi descrittivi effetti opposti.
- Questo studio può essere utile a informare correttamente i pazienti e i genitori, senza influenzare particolarmente le pratiche di immunizzazione.

CONCLUSIONI

Un'evidenza di ridotto rischio di eventi avversi, riguardante la co-somministrazione di vaccini rispetto agli stessi somministrati singolarmente, è indispensabile per migliorare il livello di immunizzazione [2] e per poter intervenire tempestivamente con una profilassi. In particolare, nei bambini bisogna puntare alle migliori strategie di vaccinazione che comportino i rischi più bassi. Questo studio indica le differenze in materia di sicurezza (in particolare per le più comuni e meno gravi AEFI) tra la co-somministrazione dei vaccini e la somministrazione separata degli stessi. Tuttavia, sulla base delle scarse evidenze attualmente disponibili è difficile offrire una misura reale di sicurezza della co-somministrazione dei vaccini in età pediatrica. Tuttavia, sono necessari studi dedicati che impieghino un campione di grosse dimensioni così da ottenere sufficienti evidenze statistiche di aumento o diminuzione degli eventi avversi dopo co-somministrazione dei vaccini rispetto alla somministrazione singola degli stessi, beneficiando, al contempo, di una raccolta standardizzata di dati sugli AEFI e di metodologie consolidate per la valutazione di essi.

ABBREVIAZIONI:

aRR	<i>adjusted Relative Risk</i>
HepB (vaccine)	<i>Hepatitis B vaccine</i>
Hib (vaccine)	<i>Haemophilus influenzae type B vaccine</i>
HPV (vaccine)	<i>Human Papilloma Virus vaccine</i>
IIV (H1N1) (vaccine)	<i>Inactivated Influenza Vaccine</i>
IIV3 (vaccine)	<i>3-Valent Inactivated Influenza vaccine</i>
IPV (vaccine)	<i>Inactivated Polio Vaccine</i>
IQR	<i>InterQuartile Range</i>
IR	<i>Incidence Ratio</i>
LAIV (vaccine)	<i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i>
MenC (vaccine)	<i>Meningococcal C vaccine</i>
MMRV (vaccine)	<i>Measles, Mumps, Rubella, and Varicella vaccine</i>
OPV (vaccine)	<i>Oral Polio Vaccine</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
RD	<i>Risk Difference</i>
RR	<i>Relative Risk</i>
RV5 (vaccine)	<i>5-Valent RotaVirus vaccine</i>
Td (vaccine)	<i>Tetanus and reduced diphtheria toxoids vaccine</i>
VAR (vaccine)	<i>VARicella vaccine</i>

BIBLIOGRAFIA

1. Istituto Superiore di Sanità (ISS). Vaccini e vaccinazioni. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/>.
2. Pellegrino, A.; Busellu, G.; Cucchi, A.; Cavallaro, A.; Gabutti, G., Vaccine co-administration in paediatric age: the experience of the Local Health Unit of Cuneo-1 (Ambito di Cuneo), Italy. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* **2010**, 81, (3), 204-209.
3. Karafillakis, E.; Larson, H. J.; consortium, A., The benefit of the doubt or doubts over benefits? A systematic literature review of perceived risks of vaccines in European populations. *Vaccine* **2017**, 35, (37), 4840-4850.
4. Wagner, A.; Kundi, M.; Zwiauer, K.; Wiedermann, U., Paediatricians require more information before they routinely co-administer the meningococcal B vaccine with routine infant vaccines. *Acta paediatrica* **2015**, 104, (10), e439-47.
5. Roy Rosenzweig Center for History and New Media. Zotero; Roy Rosenzweig Center for History and New Media, George Mason University: Fairfax, VA, USA, **2016**.
6. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing; R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria, **2017**.
7. Stockwell, M. S.; Broder, K.; LaRussa, P.; Lewis, P.; Fernandez, N.; Sharma, D.; Barrett, A.; Sosa, J.; Vellozzi, C., Risk of fever after pediatric trivalent inactivated influenza vaccine and 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA pediatrics* **2014**, 168, (3), 211-9.
8. Olivier, C.; Belohradsky, B. H.; Stojanov, S.; Bonnet, E.; Petersen, G.; Liese, J. G., Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a fully liquid DTPa-IPV-HBV-Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* **2008**, 26, (25), 3142-52.
9. Trotta, F.; Rizzo, C.; Santuccio, C.; Bella, A.; Pharmacovigilance Study Group On Pneumococcal Vaccination In, C., Comparative safety evaluation of 7-valent and 13-valent pneumococcal vaccines in routine paediatric vaccinations in four Italian regions, 2009 to 2011. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin* **2015**, 20, (7), 21-8.
10. Halperin, S. A.; Tapiero, B.; Dionne, M.; Meekison, W.; Diaz-Mitoma, F.; Zickler, P.; Rubin, E.; Embree, J.; Bhuyan, P.; Lee, A.; Li, M.; Tomovici, A., Safety and immunogenicity of a toddler dose following an infant series of a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b, hepatitis B vaccine administered concurrently or at separate visits with a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* **2014**, 33, (1), 73-80.
11. Reisinger, K. S.; Block, S. L.; Collins-Ogle, M.; Marchant, C.; Catlett, M.; Radley, D.; Sings, H. L.; Haupt, R. M.; Garner, E. I.; Protocol, I., Safety, tolerability, and immunogenicity of gardasil given concomitantly with Menactra and Adacel. *Pediatrics* **2010**, 125, (6), 1142-51.
12. Schilling, A.; Parra, M. M.; Gutierrez, M.; Restrepo, J.; Ucros, S.; Herrera, T.; Engel, E.; Huicho, L.; Shew, M.; Maansson, R.; Caldwell, N.; Luxembourg, A.; Ter Meulen, A. S., Coadministration of a 9-Valent Human Papillomavirus Vaccine With Meningococcal and Tdap Vaccines. *Pediatrics* **2015**, 136, (3), e563-72.
13. Wheeler, C. M.; Harvey, B. M.; Pichichero, M. E.; Simon, M. W.; Combs, S. P.; Blatter, M. M.; Marshall, G. S.; Catteau, G.; Dobbelaere, K.; Descamps, D.; Dubin, G.; Schuind, A., Immunogenicity and safety of human

- papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine coadministered with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine and/or meningococcal conjugate vaccine to healthy girls 11 to 18 years of age: results from a randomized open trial. *The Pediatric infectious disease journal* **2011**, 30, (12), e225-34.
14. Arguedas, A.; Soley, C.; Loaiza, C.; Rincon, G.; Guevara, S.; Perez, A.; Porras, W.; Alvarado, O.; Aguilar, L.; Abdelnour, A.; Grunwald, U.; Bedell, L.; Anemona, A.; Dull, P. M., Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. *Vaccine* **2010**, 28, (18), 3171-9.
 15. Cassidy, W. M.; Jones, G.; Williams, K.; Deforest, A.; Forghani, B.; Virella, G.; Venters, C., Safety and immunogenicity of concomitant versus nonconcomitant administration of hepatitis B, tetanus-diphtheria, and measles-mumps-rubella vaccines in healthy eleven- to twelve-year-olds. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* **2005**, 36, (3), 187-92.
 16. Vesikari, T.; Karvonen, A.; Borrow, R.; Kitchin, N.; Baudin, M.; Thomas, S.; Fiquet, A., Results from a randomized clinical trial of coadministration of RotaTaq, a pentavalent rotavirus vaccine, and NeisVac-C, a meningococcal serogroup C conjugate vaccine. *Clinical and vaccine immunology : CVI* **2011**, 18, (5), 878-84.
 17. Shneyer, E.; Strulov, A.; Rosenfeld, Y., Reduced rate of side effects associated with separate administration of MMR and DTaP-Hib-IPV vaccinations. *The Israel Medical Association journal : IMAJ* **2009**, 11, (12), 735-8.
 18. Tanaka, Y.; Yokokawa, R.; Rong, H. S.; Kishino, H.; Stek, J. E.; Nelson, M.; Lawrence, J., Concomitant administration of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliovirus vaccine derived from Sabin strains (DTaP-sIPV) with pentavalent rotavirus vaccine in Japanese infants. *Human vaccines & immunotherapeutics* **2017**, 13, (6), 1-7.
 19. Tejedor, J. C.; Omenaca, F.; Garcia-Sicilia, J.; Verdaguer, J.; Van Esso, D.; Esporin, C.; Molina, V.; Muro, M.; Mares, J.; Enrubia, M.; Moraga, F.; Garcia-Corbeira, P.; Dobbelaere, K.; Schuerman, L.; Spanish, D.-H. B. V. I. P. V. H.-S. G., Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* **2004**, 23, (12), 1109-15.
 20. Hesley, T. M.; Reisinger, K. S.; Sullivan, B. J.; Jensen, E. H.; Stasiowski, S.; Meehan, C.; Chan, C. Y.; West, D. J.; Hib-Hb Vaccine Study, G., Concomitant administration of a bivalent Haemophilus influenzae type b-hepatitis B vaccine, measles-mumps-rubella vaccine and varicella vaccine: safety, tolerability and immunogenicity. *The Pediatric infectious disease journal* **2004**, 23, (3), 240-5.
 21. Leonardi, M.; Bromberg, K.; Baxter, R.; Gardner, J. L.; Klopfer, S.; Nicholson, O.; Brockley, M.; Trammel, J.; Leamy, V.; Williams, W.; Kuter, B.; Schodel, F., Immunogenicity and safety of MMRV and PCV-7 administered concomitantly in healthy children. *Pediatrics* **2011**, 128, (6), e1387-94.
 22. Breiman, R. F.; Brooks, W. A.; Goswami, D.; Lagos, R.; Borja-Tabora, C.; Lanata, C. F.; Londono, J. A.; Lum, L. C.; Rappaport, R.; Razmpour, A.; Walker, R. E.; Gruber, W. C.; Forrest, B. D., A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. *Vaccine* **2009**, 27, (40), 5472-9.

23. Gasparini, R.; Conversano, M.; Bona, G.; Gabutti, G.; Anemona, A.; Dull, P. M.; Ceddia, F., Randomized trial on the safety, tolerability, and immunogenicity of MenACWY-CRM, an investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, administered concomitantly with a combined tetanus, reduced diphtheria, and acellular pertussis vaccine in adolescents and young adults. *Clinical and vaccine immunology : CVI* **2010**, 17, (4), 537-44.
24. Jackson, L. A.; Yu, O.; Nelson, J.; Belongia, E. A.; Hambidge, S. J.; Baxter, R.; Naleway, A.; Nordin, J.; Baggs, J.; Iskander, J., Risk of medically attended local reactions following diphtheria toxoid containing vaccines in adolescents and young adults: a Vaccine Safety Datalink study. *Vaccine* **2009**, 27, (36), 4912-6.
25. Rivera, L.; Schwarz, T. F.; Kim, K. H.; Kim, Y. K.; Behre, U.; Cha, S. H.; Jo, D. S.; Lee, J.; Lee, J. S.; Cheuvart, B.; Jastorff, A.; Van der Wielen, M., Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal vaccine MenACWY-TT co-administered with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine versus their separate administration in adolescents and young adults: A phase III, randomized study. *Vaccine* **2018**, 36, (31), 4750-4758.
26. Weston, W. M.; Friedland, L. R.; Wu, X.; Howe, B., Immunogenicity and reactogenicity of co-administered tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) and tetravalent meningococcal conjugate (MCV4) vaccines compared to their separate administration. *Vaccine* **2011**, 29, (5), 1017-22.
27. Vesikari, T.; Borrow, R.; Da Costa, X.; Thomas, S.; Eymin, C.; Boissard, F.; Lockhart, S., Concomitant administration of a fully liquid ready-to-use DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine with a meningococcal ACWY conjugate vaccine in toddlers. *Vaccine* **2018**, 36, (52), 8019-8027.
28. Knuf, M.; Pantazi-Chatzikonstantinou, A.; Pfletschinger, U.; Tichmann-Schumann, I.; Maurer, H.; Maurer, L.; Fischbach, T.; Zinke, H.; Pankow-Culot, H.; Papaevangelou, V.; Bianco, V.; Van der Wielen, M.; Miller, J. M., An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. *Vaccine* **2011**, 29, (25), 4264-73.
29. Zepp, F.; Behre, U.; Kindler, K.; Laakmann, K. H.; Pankow-Culot, H.; Mannhardt-Laakmann, W.; Beckers, F.; Descamps, D.; Willems, P., Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12-23 months. *European journal of pediatrics* **2007**, 166, (8), 857-64.
30. Deichmann, K. A.; Ferrera, G.; Tran, C.; Thomas, S.; Eymin, C.; Baudin, M., Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad (R)) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12-23-month-old infants. *Vaccine* **2015**, 33, (20), 2379-86.
31. Kiely, M.; Billard, M. N.; Toth, E.; Zafack, J. G.; Landry, M.; Skowronski, D. M.; De Serres, G., Investigation of an increase in large local reactions following vaccine schedule change to include DTaP-HB-IPV-Hib (Infanrix-hexa(R)) and MMRV (ProQuad(R)) at 18months of age. *Vaccine* **2018**, 36, (45), 6688-6694.
32. Shinefield, H.; Black, S.; Thear, M.; Coury, D.; Reisinger, K.; Rothstein, E.; Xu, J.; Hartzel, J.; Evans, B.; Digilio, L.; Schodel, F.; Brown, M. L.; Kuter, B.; Study Group for, P., Safety and immunogenicity of a measles, mumps, rubella and varicella vaccine given with combined Haemophilus influenzae type b conjugate/hepatitis B

- vaccines and combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *The Pediatric infectious disease journal* **2006**, 25, (4), 287-92.
33. Gatchalian, S.; Leboulleux, D.; Desauziers, E.; Bernal, N.; Borja-Tabora, C., Immunogenicity and safety of a varicella vaccine, Okavax, and a trivalent measles, mumps and rubella vaccine, MMR-II, administered concomitantly in healthy Filipino children aged 12-24 months. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* **2003**, 34, (3), 589-97.
 34. Gatchalian, S.; Tabora, C.; Bernal, N.; Leboulleux, D.; Desauziers, E., Immunogenicity and safety of a varicella vaccine (Okavax) and a trivalent measles, mumps, and rubella vaccine (Trimovax) administered concomitantly in healthy Filipino children 12-24 months old. *The American journal of tropical medicine and hygiene* **2004**, 70, (3), 273-7.
 35. Schmeink, C. E.; Bekkers, R. L.; Josefsson, A.; Richardus, J. H.; Berndtsson Blom, K.; David, M. P.; Dobbelaere, K.; Descamps, D., Co-administration of human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccine with hepatitis B vaccine: randomized study in healthy girls. *Vaccine* **2011**, 29, (49), 9276-83.
 36. Wheeler, C. M.; Bautista, O. M.; Tomassini, J. E.; Nelson, M.; Sattler, C. A.; Barr, E.; Protocol 11 study, I., Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. *Vaccine* **2008**, 26, (5), 686-96.
 37. Esposito, S.; Meregalli, E.; Daleno, C.; Ghio, L.; Tagliabue, C.; Valzano, A.; Serra, D.; Galeone, C.; Edefonti, A.; Principi, N., An open-label, randomized clinical trial assessing immunogenicity, safety and tolerability of pandemic influenza A/H1N1 MF59-adjuvanted vaccine administered sequentially or simultaneously with seasonal virosomal-adjuvanted influenza vaccine to paediatric kidney transplant recipients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* **2011**, 26, (6), 2018-24.
 38. Esposito, S.; Tagliaferri, L.; Daleno, C.; Valzano, A.; Piccioli, I.; Tel, F.; Prunotto, G.; Serra, D.; Galeone, C.; Plebani, A.; Principi, N., Pandemic influenza A/H1N1 vaccine administered sequentially or simultaneously with seasonal influenza vaccine to HIV-infected children and adolescents. *Vaccine* **2011**, 29, (8), 1677-82.
 39. Rivera, L.; Chanthavanich, P.; Poder, A.; Suryakiran, P. V.; Jastorff, A.; Van der Wielen, M., MenACWY-TT is immunogenic when co-administered with Tdap and AS04-HPV16/18 in girls and young women: Results from a phase III randomized trial. *Vaccine* **2018**, 36, (27), 3967-3975.
 40. Knuf, M.; Habermehl, P.; Cimino, C.; Petersen, G.; Schmitt, H. J., Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* **2006**, 24, (22), 4727-36.
 41. Tichmann-Schumann, I.; Soemantri, P.; Behre, U.; Disselhoff, J.; Mahler, H.; Maechler, G.; Sanger, R.; Jacquet, J. M.; Schuerman, L., Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *The Pediatric infectious disease journal* **2005**, 24, (1), 70-7.
 42. Vesikari, T.; Esposito, S.; Prymula, R.; Ypma, E.; Kohl, I.; Toneatto, D.; Dull, P.; Kimura, A.; group, E. U. M. B. I. V. S., Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal

serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* **2013**, 381, (9869), 825-35.

43. Alicino, C.; Merlano, C.; Zappettini, S.; Schiaffino, S.; Della Luna, G.; Accardo, C.; Gasparini, R.; Durando, P.; Icardi, G., Routine surveillance of adverse events following immunization as an important tool to monitor vaccine safety. *Human vaccines & immunotherapeutics* **2015**, 11, (1), 91-4.