

Impfungen – ein weiterhin ungelöstes Problem

Replik auf die in der Schweizerischen Ärztezeitung Nr. 9/2005 von der Eidgenössischen Kommission für Impffragen, unter der Federführung von Prof. Dr. med. C.-A. Siegrist vorgebrachte harsche Kritik am Ratgeber der Stiftung für Konsumentenschutz SKS «Impfen: Grundlagen für einen persönlichen Impfscheid» (5. Auflage 2004)

H.-U. Albonico, M. Hirte

Einleitung

Unter dem Titel «Die Impfdebatte – Streit um den Sinn der Medizin» schrieb der Präsident der Nationalen Ethikkommission im Bereich Humanmedizin, Christoph Rehmann-Sutter, unlängst: «Eines ist mir aufgefallen: in der Impfdebatte gibt es zu vielen Fragen sehr unterschiedliche Einschätzungen [...]. Diese Auseinandersetzung finde ich wichtig, denn am Ende kann man zu einem Entscheid gelangen, der gut abgestützt ist. Es ist eine ethische Aufgabe, die Eltern bei ihren Entscheidungen zu unterstützen, indem man sie möglichst breit über alle Fakten informiert.» [1]

Dieses Anliegen stellt die Impfpromotion jedoch vor einen unlösbaren Zielkonflikt. Sie will zwar zunehmend besser informieren, gleichzeitig haben aber verschiedene Studien aufgezeigt, dass die Impfbereitschaft der Bevölkerung mit höherem Bildungsstand und besserer Information abnimmt [2, 3]. Da besteht dann die Gefahr, dass sich die Impfpromotion zum Erreichen ihrer Ziele der Einschüchterung bedient. Dazu Rehmann-Sutter: «Einige wenige Experten kennen die Fakten, setzen Richtlinien durch und schauen, dass ihre «Schäfchen», also die einzelnen Bürgerinnen und Bürger, sich richtig verhalten – zu ihrem eigenen Wohl. Zum Teil ist das auch notwendig, es braucht Experten, um die Fakten zu beurteilen. Gleichzeitig ist diese Sichtweise aber problematisch. Sie setzt eine Elite voraus, die von oben herab Entscheidungen trifft.» [1]

Die entsprechenden Bedenken des SKS-Impfratgebers, vor allem zu den längerfristigen Auswirkungen von Massenimpfkampagnen, werden von einem Teil der Forschungsspitze durchaus geteilt. So schreibt der Nobelpreisträger Rolf Zinkernagel zum Beispiel: «Weil das immunologische Gedächtnis das Resultat einer hochäquilibriumierten Koevolution von infektiösen Agentien mit dem Immunsystem der Vertebraten darstellt, sollten Immunprotektion und erfolgreiche Impfungen nicht in «splendid isolation» der akademischen Immunologie betrachtet werden.» [4] {#}

Schon früher hatte Zinkernagel darauf hingewiesen, dass insbesondere bei den Impfungen gegen die Kinderkrankheiten mit Problemen zu rechnen sei: «Die Wirksamkeit und der Einfluss vieler Kinderimpfungen über mehr als eine oder zwei Generationen ist noch nicht etabliert.» [5] {#} Entsprechend plädiert Zinkernagel für bessere Impfprogramme; mit gleicher Berechtigung könnte bei den Kinderkrankheiten aber auch die Aufrechterhaltung der natürlichen Viruszirkulation gefordert werden.

In der Folge werden die von Frau Prof. Claire-Anne Siegrist, Präsidentin der Eidgenössischen Kommission für Impffragen, beanstandeten Darstellungen im Impfratgeber nochmals begründet, nachdem die SKS dem BAG bereits vor einem Jahr eine ähnliche Stellungnahme eingereicht hat, welche im Beitrag der SÄZ aber leider unerwähnt blieb.

Impfungen und Evidence-based Medicine

Aus verschiedenen Gründen ist die von Siegrist et al. vorgegebene Objektivität im Bereich des Impfwesens eine Fiktion. Mehr als viele andere Forschungszweige ist die Impfforschung, die die Basis der proklamierten wissenschaftlichen «Evidence» bilden soll, weder systematisch noch objektiv. Auch öffentliche Impfeempfehlungen sind höchstens so gut wie die zugrundeliegende Forschung, unterliegen jedoch zusätzlich einem subjektiven Bias:

- Es gibt kaum von der Industrie unabhängige Impfforschung; die meisten Wissenschaftler in diesem Bereich stehen in einem deutlichen Interessenskonflikt. Auch internationale Arbeitsgruppen wie die Brighton Collaboration (in deren Präsidium beispielsweise Ulrich Heininger sitzt), die Impfnebenwirkungen definiert und wissenschaftliche Reviews und Empfehlungen erstellt, sind auf allen Ebenen von Mitarbeitern pharmazeutischer Konzerne besetzt [135].
- Die Impfforschung unterliegt einer selbstauferlegten Beschränkung und nimmt For-

Korrespondenz:
Dr. med. Hans-Ueli Albonico
Bernstrasse 13
CH-3550 Langnau i. E.

- schungsergebnisse massgeblich vorweg – z.B. Jefferson in seiner Metaanalyse zu akuten Nebenwirkungen von Aluminium in Impfstoffen, in die er nur 5 (!) von 35 aufgefundenen Studien aufnahm: «Wir fanden keine Belege dafür, dass Aluminiumsalz in Impfstoffen ernsthafte oder anhaltende Nebenwirkungen verursacht. Trotz eines Mangels an Beweismaterial von guter Qualität empfehlen wir nicht, dass zu diesem Thema weitere Forschung durchgeführt wird.» [6]
- Die Impfforschung untersucht nur die kurzfristige Effektivität, nicht aber die möglichen individuellen und epidemiologischen Langzeitfolgen von Impfungen und Impfprogrammen. Auch im Rahmen der Neuzulassung von Impfstoffen werden keine Vergleichsstudien mit geimpften und ungeimpften Kollektiven gefordert oder durchgeführt. «Impfungen sind die letzten 50 Jahre von der Wissenschaft recht einseitig untersucht worden. Hersteller müssen vor der Zulassung eines neuen Präparates lediglich nachweisen, dass es seinen Zweck erfüllt: Dass also die Tollwutimpfung gegen Tollwut schützt und dass ein Kind nach der Masernimpfung nicht mehr an Masern erkrankt. Der Einfluss des Impfers auf das Langzeitüberleben ist bislang kaum berücksichtigt worden.» [7] {#}
 - Impfstudien unterliegen einer unkontrollierbaren subjektiven Komponente. So wurden bei grundlegenden Studien Impfnebenwirkungen ohne Begründung weder im Ergebnis noch im Abstract berücksichtigt. Bei der Studie, die zur Zulassung des Sechsfachimpfstoffs Hexavac führte, wurden mehrere Atemstillstände, von denen sich einer sogar am Tag der Impfung ereignet hatte, nicht als Impfnebenwirkung gewertet; von 247 schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beurteilten die Prüfarzte nur fünf als impfbezogen [132]. Bei einer weiteren Studie zu Sechsfachimpfstoffen wurden bei 24% der 459 Kinder Nebenwirkungen beobachtet, jedoch nur 1,3% wurden als impfbezogen gewertet; keine der 20 schweren Nebenwirkungen fand Eingang in die Resultate der Studie – entsprechend fiel die Beurteilung aus: «Die Inzidenz der klinisch relevanten erfragten und gemeldeten Symptome oder schweren Nebenwirkungen war in beiden Gruppen niedrig.» [8] {#}
 - Die Veröffentlichung wissenschaftlicher Artikel zu Impft Themen in medizinischen Zeitschriften unterliegt einem Publication Bias: «Diese Tatsache wird durch die grosse Verzö-
- gerung zwischen der Vorabveröffentlichung der Resultate von Hernán [9] zu den neurologischen Risiken der Hepatitis-B-Impfung und ihrer endgültigen Veröffentlichung [10] bestätigt, während inzwischen eine andere Studie desselben Teams, die gute Argumente für die Sicherheit von Impfstoffen aufführt, ohne offensichtliche Schwierigkeiten publiziert und in den Medien referiert wurde [11]. Im selben Zeitraum wurde eine grosse Zahl von Arbeiten zweifelhafter Relevanz zur Bestätigung der Sicherheit des Hepatitis-B-Impfstoffs veröffentlicht.» [12] Auch bei der Veröffentlichung der Studie von Olesen [13] zu allergologischen Risiken der MMR-Impfung gab es nach persönlicher Auskunft der Autorin grosse Schwierigkeiten.
- Es gibt Wissenschaftsfälschung im Impfbereich – z.B. die Studie von Verstraeten [14] zu Thiomersal und neurologischen Entwicklungsstörungen, bei der der zunächst gefundene «signifikante Zusammenhang» vor der Veröffentlichung durch verschiedene Manipulationen verwässert wurde, nachdem ein Treffen mit Vertretern von Impfindustrie und Beamten aus dem Gesundheitsministerium stattgefunden hatte. Zitat aus der Mitschrift des Treffens: «Wir können die Ausschlusskriterien der Studie beliebig verändern, mit nachvollziehbaren Begründungen, um die gewünschten Resultate zu erhalten» (Details bei Weldon [15]). {#}
 - Die üblichen Impfstudien sind zu klein, um seltene, aber möglicherweise schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach Impfungen aufzudecken. Auch die «Postmarketing Surveillance» durch passive Meldesysteme von Impfkomplicationen ist völlig unzureichend: «Das vorhandene System der passiven Meldungen von Gesundheitsstörungen nach Impfung ist grundsätzlich nicht in der Lage, epidemiologische Aussagen zur Häufigkeit des Auftretens von Komplicationen nach Impfung zu treffen.» [16]
 - Viele Entscheidungsträger im öffentlichen Impfwesen haben eine enge Beziehung zur Impfindustrie. So wird die Website www.gesundes-kind.de der Firma GlaxoSmithKline von zwei Mitgliedern der deutschen Impfkommision redaktionell betreut. Im Beirat der umstrittenen industriefinanzierten Studie von Wagenpfeil et al. [17], die zur Einführung der generellen Windpockenimpfung in Deutschland führte, sassen ebenfalls zwei Mitglieder der Impfkommision.

Das Impfwesen leidet also unter einem Mangel an unabhängiger und nicht interessengesteuerter Forschung und Beratung. Es ist unter anderem Aufgabe der Stiftung für Konsumentenschutz, den interessierten Konsumenten und Konsumentinnen ergänzende Informationen zugänglich und insbesondere auch auf relevante Unsicherheiten und Lücken des aktuellen Wissensstandes aufmerksam zu machen.

In den folgenden Abschnitten nehmen wir Stellung zu einigen angeblich EBM-basierten Kritikpunkten von Siegrist et al.

Impfungen und Störungen des Immunsystems

Nach unseren Informationen wäre es voreilig, die Eltern der zu impfenden Kinder bezüglich negativer Effekte auf das Immunsystem in Sicherheit zu wiegen.

Das US-amerikanische Institute of Medicine (IOM) spricht von nachvollziehbaren Theorien («reasonable theories») für die Art und Weise, wie Impfungen zu Dysfunktionen des Immunsystems wie Infektanfälligkeit, Allergien und Autoimmunerkrankungen führen können: «Die biologischen Belege («evidence»), dass Impfungen zu Infektionen, Autoimmunerkrankungen oder Allergien führen, sind mehr als nur theoretisch. Es liegt jedoch nur wenig wissenschaftliche Literatur vor, und die Besorgnis unter einer bedeutenden Minderheit von Eltern ist gross [...]. Das Komitee empfiehlt bei der Erstellung von Krankheitsregistern und Studienprotokollen von Forschungsprogrammen zu autoimmunen und allergischen Erkrankungen die routinemässige Erhebung der Impfanamnese.» [18] (#)

Der Zusammenhang zwischen Impfungen und allergischen Erkrankungen ist plausibel, die vorliegende wissenschaftliche Literatur lässt jedoch entgegen der Behauptung von Siegrist et al. keinen schlüssigen Beweis gegen diesen Zusammenhang zu [18]. Es gibt epidemiologische Hinweise dafür (z.B. [13, 19–21]) und dagegen (z.B. [22, 23]). Laubereau [24] findet eine zwar nicht signifikante, aber tendenziell positive Assoziation der Hib-Impfung mit Asthma und Pollinose. Die vor kurzem veröffentlichte retrospektive Studie von Enriquez [25], bei der erstmals mehr als 1000 ungeimpfte und geimpfte Kinder verglichen werden, ergibt nach Ausschluss möglicher Störfaktoren ein signifikant erhöhtes und dosisabhängiges Risiko allergischer Erkrankungen nach Impfungen, und

dies vornehmlich bei Kindern ohne familiäre Atopie.

Randomisierte Doppelblindstudien, wie sie die Evidence-based Medicine fordert, fehlen – unter anderem aus ethischen Gründen. Insgesamt haben wir bei der Einschätzung möglicher Impfnebenwirkungen keinen «Nullwert», das heisst, wir wissen bei vielen Krankheiten nicht, wie häufig sie bei Ungeimpften vorkommen. Der Fehler, die Einführung neuer Impfstoffe nicht durch langfristig angelegte prospektive Studien zu begleiten, wird auch heute noch systematisch wiederholt, wie das Beispiel der neueingeführten allgemeinen Windpockenimpfung in Deutschland zeigt. Offensichtlich wollen die zuständigen Behörden von vorneherein keine Zweifel aufkommen lassen; sie stehen zudem unter Zeitdruck, da bei Massenimpfungen eine möglichst rasche und hohe Durchimpfung zur Durchsetzung der Impfziele notwendig ist. Hinsichtlich langfristiger Impfnebenwirkungen werden also unsere Wissenslücken fortgeschrieben. Von Evidence-based Medicine kann hier keine Rede sein.

Wir sind also auf Indizien angewiesen, die es im Bereich möglicher Zusammenhänge zwischen Impfungen und allergischen Erkrankungen sehr wohl gibt. Die ersten sechs bis zwölf Lebensmonate sind ein kritisches Zeitfenster für immunologische Veränderungen, die zu atopischen Krankheiten führen, und hier spielt nach derzeitigem Verständnis gerade die Störung der TH1-TH2-Balance eine grosse Rolle [26, 27]. Impfungen im ersten Lebensjahr stimulieren in erster Linie und nachhaltig die TH2-Antwort und die Produktion der entsprechenden Zytokine [28, 29]. Auch Aluminium als Adjuvans hat einen gleichsinnigen Effekt und führt zu einer vermehrten IgE-Ausschüttung [30–33]. Beides wäre eine mögliche Erklärung für ein gesteigertes Allergierisiko nach Impfungen.

Ähnlich wie bei allergischen Erkrankungen ist die Beweislage bezüglich des Risikos von Autoimmunerkrankungen nach Impfungen. In der medizinischen Literatur gibt es zahlreiche Anhaltspunkte dafür, dass Impfungen bei genetisch anfälligen Menschen Autoimmunerkrankungen zum Ausbruch bringen oder ihren Verlauf ungünstig beeinflussen können (z.B. [10, 34–37]). Kinder, die aufgrund bestimmter genetischer Merkmale anfällig für Autoimmunerkrankungen sind, entwickeln nach Impfungen häufiger neurologische Impfreaktionen [38]. Die prominenten Immunologen Shoenfeld [39] und Tishler [40] sprechen von der «hässlichen Seite des Impfens» und weisen darauf hin, dass Imp-

fungen als «zusätzliche Akteure im Mosaik der Autoimmunität» angesehen werden müssen. Auch das Review von Vial [41] kommt zu folgendem Fazit: «Ein möglicher Zusammenhang zwischen Impfungen und Autoimmunerkrankungen kann unseres Erachtens nicht endgültig ausgeschlossen werden und sollte bei der Entwicklung neuer Impfstoffkandidaten sorgfältig untersucht werden.»

Als Katalysatoren für die Entstehung von Autoimmunvorgängen wirken wahrscheinlich Umweltgifte oder Impfstoffzusatzstoffe wie Aluminium [37, 42, 43]. Ravel schreibt im Resümee seiner Studie: «Unsere Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass Impfungen das Risiko von Autoimmunerkrankungen bei genetisch empfänglichen Individuen erhöhen, wenn sie bestimmten Umweltchemikalien ausgesetzt sind.» [37]

Da ein prozentual kleiner Anteil der Bevölkerung durch ihre genetische Empfänglichkeit besonders zu Erkrankungen des Immunsystems neigt [44, 45, 136], müsste auf die Identifizierung dieser Gruppe besonderes Augenmerk gelegt werden: «Das Komitee unterstützt gegenwärtige Forschungsanstrengungen, die darauf abzielen, die genetische Variabilität in der Entwicklung des menschlichen Immunsystems und seiner Empfindlichkeit zu ermitteln, um die genetische Empfänglichkeit für Impfkomplicationen besser zu verstehen.» [18] Angesichts dieser Zweifel ist die Sicherheit von Siegrist et al. zumindest erstaunlich.

Eine der wenigen Studien zum Thema Impfungen und Abwehrschwäche, bei der Ungeimpfte mit Geimpften verglichen werden, machte Aaby mit Kindern im westafrikanischen Guinea-Bissau. In den sechs Monaten nach der DTP-impfung lag das Sterblichkeitsrisiko durch Infektionskrankheiten bei geimpften Kindern doppelt so hoch wie bei ungeimpften Kindern [46, 47]. Auch Studien aus Industrieländern lassen einen Trend zu einer vermehrten Infektneigung nach Impfungen erkennen: In den vier Wochen nach der DTP-impfung kommt es häufiger zu Fieber, Diarrhöe oder Husten als vor der Impfung [48]. Nach der DT-impfung treten vermehrt Infekte der oberen Luftwege und grippale Erkrankungen auf [49]. Fisher [50] registriert ein erhöhtes Risiko für Infektionen im HNO-Bereich in den Wochen nach der Hepatitis-B-impfung.

Zu Impfnebenwirkungen sind auch die Folgen für das Immunsystem durch das Verschwinden impfpräventabler Krankheiten zu zählen, etwa die Zunahme bakterieller Infekte in der frühen Kindheit [51].

Zu den einzelnen Impfungen

Diphtherie

Im Ratgeber wird aus der derzeitigen Situation, dass die Diphtherie in der Schweiz nicht mehr vorkommt, nicht wie behauptet der Schluss gezogen, die Impfung sei überflüssig. Es wird lediglich bemerkt, dass die Impfung nicht schon im ersten Lebensjahr notwendig ist.

Tetanus

Die einzige epidemiologische Studie zur Beziehung zwischen der Tetanuseinzelimpfung und allergischen Erkrankungen, die wir bei der Literaturrecherche fanden und im Ratgeber zitieren [52], spricht für einen Zusammenhang. Sie stützt sich auf den National Health and Nutrition Examination Survey der USA und vergleicht Tetanus- und DPT-geimpfte Kinder mit einer allerdings nur geringen Zahl ungeimpfter; geimpfte haben demnach im Alter von 5 bis 10 Jahren ein erhöhtes Risiko für Asthma bronchiale. Fazit der Autoren: «Die DPT- und Tetanusimpfung scheinen das Risiko von Allergien und diesbezüglicher respiratorischer Symptome bei Kindern und Jugendlichen zu erhöhen. Obwohl es unwahrscheinlich ist, dass die Ergebnisse gänzlich auf einem Verzerrungseffekt beruhen, können wir wegen der geringen Anzahl Ungeimpfter und des Studiendesigns keine kausalen Interferenzen bezüglich der Stärke des Effekts festmachen.»

Beim Säugling führen drei Tetanusimpfdosen in monatlichem Abstand zu einem ausreichenden und lange anhaltenden Tetanusschutz, selbst wenn in Kombination mit anderen Impfstoffen geimpft wird [53] – und dies um so mehr, je später geimpft wird, da die transplazentar übertragenen Antikörper mit zunehmendem Alter absinken und den Impferfolg nicht mehr in Frage stellen [54]. Ein sicherer Tetanusschutz für mindestens neun Monate wird bereits nach zwei Tetanusimpfungen erzielt [55]; bei vier bis sechs Monaten Abstand zwischen diesen beiden Immunisierungen hält der Schutz sogar über Jahre an, wie Begleituntersuchungen zu Impfprogrammen in Afrika zeigten [56–58]. Die Aussage von Siegrist et al., dass bei spätem Impfbeginn kein Tetanusschutz im 2. Lebensjahr zu erzielen ist, ist daher nicht haltbar.

Ein Argument für einen späten Impfbeginn ist unter anderem die neurotoxische Wirkung der Aluminiumadjuvantien. Aluminiumverbindungen üben in vitro – wie übrigens auch das Thiomersal – bereits in pikomolekularen Konzentrationen eine mehr als 50%ige Hemmung

von Nervenwachstumsfaktoren (u.a. IGF-1) aus und inhibieren damit die DNA-Methylierung, also die epigenetische Regulation der Entwicklung von Nervenzellen [45]. Mit diesem Mechanismus wird eine Beziehung denkbar zwischen frühkindlichen Impfungen und der epidemieartigen Zunahme von entwicklungsneurologischen Störungen wie Autismus oder hyperkinetischem Syndrom. Betroffen dürften vor allem Säuglinge mit einer angeborenen Methylierungsschwäche sein [38] (#).

Keuchhusten

Jedem Leser des Keuchhustenabschnittes im Ratgeber wird klar, dass es sich bei dieser Erkrankung nicht um eine harmlose Krankheit handelt: «Säuglinge in den ersten Lebensmonaten haben Mühe, den entstehenden Schleim abzu husten, und die Erkrankung kann bei ihnen zum Erstickenstod führen. [...] Bei etwa 10 Prozent junger Säuglinge treten Lungenentzündungen auf, bei 1,4 Prozent Krampfanfälle und bei 0,2 Prozent die gefürchtete Keuchhustengehirnerkrankung.».

Die Gefährdung junger Säuglinge durch Keuchhusten wird also auch von den Autoren des Impfratgebers ernst genommen; die Konjunktion «lediglich» in der von Siegrist et al. zitierten Stelle drückt aus, dass die Letalität bei jungen Säuglingen eben *nicht* selten ist. Das sollte im Ratgeber noch klarer formuliert werden.

Unbestritten ist, dass der Keuchhusten nicht auszurotten ist. Es ist auch eine bekannte Tatsache, dass in einer ungeimpften Population der Erkrankungsgipfel im Vorschulalter liegt, während in Ländern mit hohen Keuchhustendurchimpfungsraten Erwachsene und junge oder ungeimpfte Säuglinge das wichtigste Erregerreservoir für Keuchhustenbakterien darstellen [59, 60].

Mit der derzeitigen Impfstrategie ist die Erkrankungsrate in den ersten Lebensmonaten kaum geringer als vor Einführung der Impfung; die Krankheit wird nur oft nicht erkannt, weil niemand damit rechnet [61, 62]. In den USA liegt die Inzidenz derzeit bei 0,5 von 1000 Säuglingen [60]. Überträger sind in der Regel die Eltern oder geimpfte Geschwister – die Impfung schützt nämlich bekanntermassen nicht vor einem vorübergehenden Befall mit Bordetellen und vor deren Weiterverbreitung.

International geht daher die Suche nach einem Schutz für die besonders gefährdeten jungen Säuglinge weiter. Die Impfung der Eltern nach Geburt ihres ersten Kindes, wie sie jetzt von der deutschen Impfkommission vorgeschlagen

wird, scheint dabei am kosteneffektivsten zu sein [63].

Die Dauer des Keuchhustenimpfschutzes liegt mit Sicherheit unter der Dauer der Immunität nach der Wilderkrankung, auch wenn es zu letzterer keine uns bekannten Studien, sondern nur die Beobachtungen älterer Kollegen gibt (die heute seltenere Boosterung durch den gewissermassen ausgedünnten Kontakt mit der Wilderkrankung könnte allerdings die Dauer der Immunität in den letzten Jahren und Jahrzehnten verkürzt haben: Häufiger Kontakt boostert, seltener Kontakt führt eher zur Erkrankung).

Lugauer [64] beobachtete bereits im vierten Jahr nach der Keuchhustenimpfung eine zunehmende Empfänglichkeit für Keuchhustenerkrankungen. Nach amerikanischen Untersuchungen erkranken mehr als 20% der geimpften Grundschüler und bis zu 95 Prozent der Personen, deren Impfung mit Ganzkeimimpfstoff länger als zwölf Jahre zurückliegt [65, 66]. In deutschen Kinderarztpraxen machen neben drei Prozent der ungeimpften auch ein Prozent der geimpften Kinder im Alter von drei bis sieben Jahren einen Keuchhusten durch [67].

Die im Vergleich mit anderen Impfstoffen schlechte Wirksamkeit des Keuchhustenimpfstoffes ist gut dokumentiert und Anlass für viele Berichte über Durchbruchsepidemien in der medizinischen Literatur. Sie «lässt zu wünschen übrig», wie es im Ratgeber formuliert ist.

Zur bei Siegrist et al. in Frage gestellten schlechteren Wirksamkeit der alten Ganzkeimimpfstoffe heisst es übrigens in der dort erwähnten Studie, die die Effektivität von azellulären und Ganzkeimimpfstoffen vergleicht: «Die von uns untersuchten beiden azellulären DTP-Impfstoffe waren sicher, immunogen und wirksam gegen Keuchhusten, während die Wirksamkeit des DTP-Ganzkeimimpfstoffes unerwartet niedrig war.» [68] Auch die US-amerikanischen CDC konstatieren «In Studien war die azelluläre Pertussisvakzine signifikant wirksamer als der Ganzkeim-DTP-Impfstoff» [60].

Die Bedenken der Autoren des Ratgebers bezüglich der Verträglichkeit der Pertussisimpfung werden durch den Vorwurf des falschen Zitierens aus der Arbeit von Heininger [69] nicht ausgeräumt. Krampfanfälle und hypoton-hyporesponsive Episoden (HHE) treten entgegen den Angaben von Heininger nach dem Ganzkeimimpfstoff jeweils in 1:1800 Impfdosen auf [70] und sind beim azellulären Impfstoff nur etwa drei- bis viermal seltener [71, 72]. Bei den Studien zur Zulassung von Hexavac kam es unter 4200 Kindern zu einer HHE und einem Krampfanfall.

Bei einer Nachuntersuchung in den USA gemeldeter Fälle von HHE nach Impfungen wurde zwar generell der gutartige Charakter der Komplikation herausgestellt. Manche Kinder erholten sich jedoch nach einem solchen Ereignis erst nach Monaten, drei Kinder erlitten in der Folge schwere neurologische Erkrankungen wie Autismus, zerebrales Anfallsleiden und Entwicklungsverzögerung, bei allerdings nicht gesichertem Kausalzusammenhang [71]. Langzeituntersuchungen an grösseren Kollektiven Betroffener wurden nie durchgeführt.

Dies betrifft auch das anhaltende schrille Schreien, das bei azellulären Keuchhustenimpfstoffen nach einer von 500 Impfdosen auftritt [73] und in Ätiologie und Auswirkungen letztlich ungeklärt ist.

Angesichts dieser Unsicherheiten und des unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnisses fällt es schwer, einer enthusiastischen Empfehlung zur Keuchhustenimpfung zu folgen. Entsprechend differenziert muss nach unserem Erachten die Impfaufklärung erfolgen.

Hib

Die Wirksamkeit des Hib-Impfstoffes ist gesichert und steht auch im Ratgeber nicht zur Diskussion. Die Aussage zur parallelen Inzidenzzunahme der Meningokokken-Meningitis ist in der Tat veraltet.

Ähnlich, wie es bei *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pneumoniae* und Hepatitis-B-Viren beobachtet wird, wird jedoch seit Beginn der Hib-Impfära vermehrt über Infektionen mit anderen Hämophilus-Serotypen berichtet, in den USA etwa mit Typ e und f [74, 75]. In Deutschland stieg die Zahl von invasiven Erkrankungen mit Hämophilusbakterien anderen Typs von 10 im Jahr 1998 auf 22 im Jahr 2002 [76]. Wahrscheinlich trägt diese Resistenzbildung zum Wiederanstiegen der Hib-Erkrankungsinzidenz bei, das in den letzten Jahren in Ländern mit allgemeiner Impfpflicht beobachtet wird (z.B. [77]).

Die Zunahme von Diabetes-mellitus-Neuerkrankungen im Kindesalter ist in den westlichen Industrieländern dramatisch. In Deutschland etwa stiegen die jährlichen Neuerkrankungsfälle an Diabetes Typ 1 bei unter fünfjährigen Kindern zwischen 1993 und 2001 um etwa 40 Prozent [76]. Der mögliche Zusammenhang mit der Hib-Impfung ist durch die von Siegrist zitierte Studie von Black et al. nicht aus der Welt geschafft; andere epidemiologische Untersuchungen zeigen das Gegenteil, etwa die Studie von Classen [78]. Auch die Studie von Karvonen [79] ergibt ein erhöhtes Diabetesrisiko Hib-geimpfter Kinder,

worauf von Classen [80] hingewiesen wird. Plausibel wird der Zusammenhang durch den signifikanten Anstieg von Diabetesautoantikörpern bei Hib-geimpften Kindern: «Wir folgern, dass die Hib-Impfung einen unspezifisch stimulierenden polyklonalen Effekt hat, der zur vermehrten Bildung von GADA and IA-2A führt. Dies könnte in den Fällen von Bedeutung sein, in denen die Immunantwort gegen β -Zellen bereits durch andere Mechanismen aktiviert ist.» [81] Die Fachzeitschrift «arznei-telegramm» fordert die Aufklärung der Eltern über das mögliche Diabetesrisiko für ihre zu impfenden Kinder [82]; es liege etwa eine Zehnerpotenz über dem Risiko eines ungeimpften Kindes, an einer schweren Hib-Infektion zu erkranken.

Im Rahmen der individuellen Impfpflicht, die von vielen Eltern gewünscht wird, sind neben den epidemiologischen Gegebenheiten, auf die sich die offiziellen Impfpflichtempfehlungen ausschliesslich stützen, auch die individuellen Risiken zu bedenken. Hierzu gehören etwa Vorerkrankungen und Frühgeburtlichkeit, frühe Aufnahme in eine Kinderkrippe oder Ernährung mit künstlicher Säuglingsmilch. Dass die Abwägung im Einzelfall von Siegrist et al. als unsozial bezeichnet wird, zeigt das patientenferne und realitätsfremde Vorgehen der Epidemiologen und Sozialmediziner auch dann, wenn keine epidemiologische Notsituation vorliegt. Die Mehrzahl der Eltern hat ausreichende Intelligenz und Schulbildung, um die komplexe Problematik des Impfwesens und Impfvorgangs zu verstehen, und möchte neben allgemeinen Statistiken vor allem auch das individuelle Risiko ihres Kindes diskutieren. Die WHO rückt in ihrer Erklärung von Ottawa genau das in den Vordergrund: «Die Menschen sind zu befähigen, dass sie die Verantwortung für ihre eigene Gesundheit übernehmen können.» [83]

Sogar im Impfland Nummer eins, in den USA, fordern Wissenschaftler inzwischen offen einen patientenorientierten Zugang zum Impfvorgehen, das heisst vor jeder Impfmassnahme eine Einschätzung des individuellen Risikos akuter und chronischer Impfnebenwirkungen: «Die «sparsame» Praxis, Gegenanzeigen gegen Impfungen anzuerkennen, ist unvereinbar mit den Empfehlungen des Institute of Medicine, über alternative Impfpläne und -programme nachzudenken, die darauf abzielen, das Verhältnis zwischen Nutzen und Schaden von Impfungen zu verbessern [...]. Die Qualität der Impfungen im Kindesalter kann durch ein patientenorientiertes Vorgehen verbessert werden, bei dem das Risiko des Einzelnen für akute und späte Impfnebenwirkungen abgeschätzt wird und für diese

Hochrisikokinder alternative Impfpläne erstellt werden [...]» [84]

Schwedische Forscher fanden ein signifikant geringeres Hib-Risiko bei gestillten Kinder, wobei jede Woche ausschliesslicher Muttermilchgabe das Risiko weiter verringerte [85]. Diese Tatsache sollte durchaus bei der Impfberatung erwähnt werden.

Im Ratgeber wird im übrigen nirgends behauptet, Frühgeborene dürfe man nicht impfen, wie Siegrist et al. schreiben. Es wird nur davon abgeraten, den Impfzeitpunkt nach ihrem tatsächlichen Geburtstermin festzulegen: Je jünger und leichter ein Kind bei einer Impfung ist, um so wahrscheinlicher erleidet es in den folgenden Tagen Apnoen oder Bradykardien [86–90]: «Aus unserer Erfahrung wird deutlich, dass manche Frühgeborene durch Impfungen der Gefahr lebensbedrohlicher Apnoen ausgesetzt werden [...]. Das Risiko schwerer Apnoen dürfte bei Kindern, die vor der 30. Schwangerschaftswoche geboren wurden, bei 8 Prozent liegen.» [89]

Auch bei der Hib-Impfung haben wir letztlich, ähnlich wie beim Keuchhusten, eine langfristige unklare Nutzen-Risiko-Relation, die eine individuelle Impfberatung und letztlich eine intuitive, weil nicht durch Evidence-based Medicine abgesicherte Impfentscheidung erfordert.

Poliomyelitis

Die Polioimpfung ist angesichts fehlender Ansteckungsmöglichkeit in Mitteleuropa keine für Säuglinge vordringliche Impfung und kann ohne Risiko ins zweite Lebensjahr oder auf später verschoben werden.

Die Serokonversion nach dem inaktivierten Polioimpfstoff liegt nach älteren Angaben je nach Virustyp I, II, und III zwischen 81 und 100% [91], nach neueren Studien über 99%. Insofern muss die Angabe im Ratgeber korrigiert werden.

Die Bedenken, Säuglinge einem neurotrophen Virus auszusetzen, bezieht sich auf die Oralvakzine und spielt für den inaktivierten Impfstoff keine Rolle mehr. So gibt es hierzulande seit 2001 keine Impfpoliomyelitis mehr, wohl aber Impfpoliopfälle aus der Zeit davor, die Opfer einer verspäteten Änderung der Impfstrategie wurden. Die sich darauf beziehende Formulierung im Ratgeber «[...] in den vergangenen Jahren nur noch als seltene Impfkomplication aufgetreten» ist demnach glücklicherweise überholt.

Mumps

Ein Zusammenhang zwischen Mumpserkrankung und geringerem Krebsrisiko im späteren Leben ist plausibel, da das Mumpsvirus zu den

onkolytischen Viren gehört: «Unsere Ergebnisse demonstrieren die einzigartige Eigenschaft des Mumpsvirus, Zytokine und Onkogene auszuschalten, was eine molekulare Grundlage für seine beschriebenen onkolytischen Eigenschaften darstellt.» [92] Das Durchmachen von Mumps verringert nach älteren epidemiologischen Untersuchungen bei Frauen das Risiko, im späteren Leben an Eierstockkrebs zu erkranken [93, 94]. Auch andere Krebsarten ausser Brustkrebs scheinen nach einer Mumpserkrankung seltener zu sein [95].

Mumps in der Kindheit könnte offenbar auch die Wahrscheinlichkeit verringern, im späteren Leben an Multipler Sklerose (MS) zu erkranken. Das Verschieben von Mumps, Röteln und Windpocken in höhere Altersgruppen, eine mögliche Folge der Massenimpfprogramme, vergrössert die Erkrankungswahrscheinlichkeit an MS [96, 97].

Masern

Masernenzephalitis und Masernsterblichkeit werden mit steigendem Erkrankungsalter häufiger. Nach Studien aus der Vorimpfära liegt das Enzephalitisrisiko im Kleinkindalter bei 1:15000, im Erwachsenenalter jedoch bei 1:1000–1500 [98]. Daher wird im Ratgeber empfohlen, die Masernimpfung spätestens vor der Pubertät durchführen zu lassen.

Die gegenwärtig höhere Inzidenz der Masernenzephalitis und die bei einigen Ausbrüchen relativ hohe Sterblichkeit dürften auf das heutzutage höhere Alter der Masernkranken zurückzuführen sein: Ungeimpfte und Impfversager erkranken oft erst jenseits der Kindheit. Bei den Masernepidemien 2002 und 2003 in Italien waren in Regionen mit niedriger (<55%) Durchimpfung mehr als 60%, in Gebieten mit hoher (<70%) Durchimpfung dagegen weniger als 40% der Patienten jünger als zehn Jahre [99]. Bei einer Epidemie im Jahr 1997 in Brasilien, einem Land mit einer hohen Masernimpfrate, waren über 50% der Patienten sogar älter als zwanzig Jahre [100].

Der von Siegrist et al. angegebene über 97%ige Impfschutz nach zwei Impfdosen beruht auf der Messung des Surrogatparameters Masern-IgG. Impftiter lassen jedoch keine Aussage über den tatsächlichen Schutz vor einer Maserninfektion zu. Auch zweimal Geimpfte erkranken nicht selten an Masern [101]. In Brasilien waren 1997 mehr als 30% der 20 000 Erkrankten einmal oder zweimal geimpft; etwa die Hälfte der zweimal Geimpften waren offenbar sekundäre Impfversager (IgG Avidity Index >30%), das heisst sie erkrankten trotz zunächst ausreichendem Impf-

schutz [100]. Paunio [102] schreibt zum Problem des sekundären Impfversagens: «Sekundäres Masernimpfversagen ist häufiger als bisher angenommen, vor allem bei Individuen, die früh im Leben oder vor längerer Zeit geimpft wurden, und auch bei mehrfach Geimpften. Die – wegen des fehlenden Booster-Effekts durch die natürliche Maserninfektion – nachlassende Immunität auch bei Individuen, die nach dem fünfzehnten Lebensmonat geimpft wurden, sollte als relevantes Szenario in der Planung der künftigen Masernimpfstrategie berücksichtigt werden.»

Dieses mögliche Szenario nährt die Skepsis, die im Impfratgeber bezüglich der Masernimpfung ausgedrückt ist: Sie verschiebt die Masernerkrankung in das komplikationsreichere Erwachsenenalter und wegen des absinkenden Nestschutzes auch in das Säuglingsalter. Die derzeit sehr niedrigen Erkrankungsraten in Ländern mit hoher Durchimpfung sind kein Argument für die Aussicht auf Elimination der Masern, sondern könnten ebenso Ausdruck einer vorübergehenden «Honeymoon»-Phase sein. Heinonen [103] schreibt zu diesem Problem: «Die komplette Unterbrechung der Viruszirkulation [in Finnland] hat ein neues Problem mit sich gebracht: Die Geimpften haben so wenig Gelegenheit zur natürlichen Boosterung, dass das Schwinden des Impfschutzes Realität geworden ist. Da weiterhin das Risiko der Maserneinschleppung aus dem Ausland besteht, bleibt als einziges Instrument gegen einen Ausbruch die Aufrechterhaltung einer hohen Durchimpfung und als Minimalstrategie die Fortführung des zweiseitigen Impfschemas.»

Bezüglich der neurologischen Nebenwirkungen der MMR-Impfung liegt eine Analyse des US-amerikanischen Meldesystem VAERS vor, nach der die MMR-Impfung im Vergleich mit der DTP-Impfung innerhalb von fünf bis zehn Tagen nach der Impfung einen statistisch signifikanten Anstieg von Entwicklungsverzögerung, Autismus und Hirnschaden zur Folge hat [104]. Auch einige weitere Studien sprechen für neurologische Entwicklungsstörungen und chronische Darmentzündungen als mögliche Folge der MMR-Impfung [105–107]. Bei autistischen Kindern liessen sich zudem ungewöhnliche Laborbefunde im Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen erheben: Bestandteile von Masernimpfviren und atypische MMR-Impfantikörper in der Darmwand [106, 108, 109], Hyperimmunantwort auf Masernimpfviren, und genetisches Material von Masernimpfviren im Liquor [137, 110] und in Monozyten [111]. Das Institute of Medicine der USA kam 2001 immerhin zu dem

Fazit, «dass die Beweislage gegen eine kausale Beziehung zwischen der MMR-Impfung und dem Autismus spricht, zumindest was die Gesamtbevölkerung betrifft [...]. Das Komitee stellt jedoch fest, dass nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei einer kleinen Anzahl von Kindern die MMR-Impfung zur Entstehung des autistischen Syndroms beiträgt, denn die epidemiologische Beweisführung ist nicht präzise genug, seltene Nebenwirkungen der MMR-Impfung zu erfassen [...]» [138] {#}

Die Masern üben offenbar einen stimulierenden Effekt auf das Immunsystem des Kindes aus – im Ratgeber ist formuliert: «trainieren sein Immunsystem». Eine bekannte positive Folge ist die heilende Wirkung auf chronische Erkrankungen wie Psoriasis oder Nephrotisches Syndrom. Die ärztliche Behandlungshäufigkeit infektanfälliger Kinder sinkt deutlich nach durchgemachten Masern [112]; Kinder in der Dritten Welt sind nach einer Masernerkrankung weniger anfällig für Parasitenbefall und Malaria [113]. Das Durchmachen von Kinderkrankheiten wie Masern, Röteln und Mumps scheint im späteren Leben das Krebsrisiko zu verringern [95] {#}. Auch Multiple Sklerose ist bei Menschen seltener, die in der Kindheit Masern hatten [96].

Eine systematische Erforschung der volksgesundheitlichen Auswirkungen der Masernelimination ist leider zu vermissen – ebenso wenig wurde übrigens der Einfluss der Masernbehandlung, etwa der Fiebersenkung, auf die Komplikationsrate untersucht, obwohl es Hinweise auf einen Zusammenhang gibt [114]. Erforscht wurden nur die Komplikationen der Erkrankung.

Röteln

Es gibt tatsächlich keine dokumentierte Übertragung eines Rötelnimpfvirus von einem geimpften Kind auf die schwangere Mutter. Wohl aber kann nach Impfung der Mutter das Virus über die Muttermilch auf das Kind übertragen werden [115].

Nach einer einmaligen Rötelnimpfung im Kindesalter liegt die Schutzquote im jungen Erwachsenenalter unter 90 Prozent [116], daher ist eine zweite Impfung im Abstand von mindestens vier Wochen empfohlen. Zur langfristigen Schutzquote durch die zweimalige Rötelnimpfung gibt es keine gesicherten Daten. Bei den gegenwärtigen Impfquoten von 80 bis 90 Prozent für die erste und 30 Prozent für die zweite Dosis und einer natürlichen «Durchseuchung» von 25 Prozent der Ungeimpften haben rein rechnerisch weniger als 90 Prozent der gebärfähigen Frauen einen Schutz vor Röteln [117] – weniger

als vor der Einführung der Rötelnimpfung für alle Kinder. Die Anstrengungen sind daher nach wie vor in erster Linie auf die Überprüfung des Immunstatus und gegebenenfalls Immunisierung geschlechtsreifer Mädchen zu richten.

Die Röteln gehören zu den Erkrankungen, durch die im späteren Leben möglicherweise das Risiko von Krebserkrankungen und Multipler Sklerose verringert wird [94–96] {#}. Bereits das Verschieben der Röteln in die Zeit nach der Pubertät verwischt diesen Schutz [118].

Hepatitis B

Der Langzeitschutz nach der frühkindlichen Hepatitis-B-Impfung ist entgegen der Behauptung von Siegrist et al. fraglich. Die allermeisten Wirksamkeitsstudien beruhen auf Surrogatparametern. Bei geimpften Kindern in Ägypten lässt sich eine Wirksamkeit von nur 60 bis 70 Prozent errechnen: Fünf Jahre nach der Impfung war bei 0,8 Prozent der 500 geimpften Kinder HBsAg im Blut nachweisbar, im Vergleich zu 2,2 Prozent bei einer ungeimpften Kontrollgruppe [119].

Die Hepatitis-B-Impfung hat nach Melde-registern in Europa und den USA ein besonders hohes Nebenwirkungsrisiko [12]. Bei 40 Prozent aller Meldungen von Impfreaktionen in Deutschland war der Hepatitis-B-Impfstoff beteiligt [120]. Schwerwiegende Verdachtsfälle traten bei einer von 60 000 Impfungen auf, wobei die Meldequote von höchstens 10 Prozent berücksichtigt werden muss – d.h. möglicherweise ist das Verhältnis wesentlich ungünstiger. Zur Meldung kamen unter anderem vierzehn Fälle einer akuten demyelinisierenden Enzephalomyelitis (ADEM), davon neun bei Kindern oder Jugendlichen, und sechzehn Todesfälle, vier davon in plausiblen zeitlichem Abstand zur Impfung. Diesen möglichen Impfkomplicationen muss das extrem geringe Erkrankungsrisiko im Kindesalter gegenübergestellt werden.

Mehrere grosse retrospektive Studien, die den Zusammenhang zwischen der Hepatitis-B-Impfung und Multipler Sklerose (MS) untersuchten, fanden ein erhöhtes, statistisch allerdings nicht signifikantes Risiko [121–123]. Für die mangelnde Signifikanz dieser Studien sind wahrscheinlich statistische Fehler verantwortlich: Bei den Ungeimpften wurden die Erkrankungsfälle eines ganzen Kalenderjahrs berücksichtigt, bei den Geimpften nur Neuerkrankungen in den Wochen nach der Impfung. Auch die Studie von Touzé [124], die von der französischen Impfkommision als definitiver Beleg gegen das Risiko betrachtet wird, hat eine unzulässig niedrige statistische Power (36% für eine Zufallswahrscheinlichkeit von 2....). «Zwei Fallkon-

trollstudien zum Risiko von Lupus erythematoses und Morbus Basedow nach der Hepatitis-B-Impfung, die von derselben Impfkommision durchgeführt wurden, hatten statistisch signifikante Ergebnisse, wurden aber nicht publiziert.» [12] Die Fallkontrollstudie von Hernan spricht eindeutig für eine Assoziation: «Unsere Ergebnisse stimmen mit der Hypothese überein, dass die Immunisierung mit einem rekombinanten Hepatitis-B-Impfstoff mit einem erhöhten MS-Risiko verbunden ist.» [10] Auch eine eingehende Analyse des amerikanischen Meldesystems VAERS bringt die Hepatitis-B-Impfung in Zusammenhang mit neurologischen Krankheitsbildern und Autoimmunerkrankungen: «Unsere Studie zeigt, dass die Hepatitis-B-Impfung beim Erwachsenen statistisch mit akuter Neuropathie, Neuritis, Myelitis, Vaskulitis, Thrombozytopenie, Magendarmkrankungen, Multipler Sklerose und Arthritis vergesellschaftet ist, und dass einige dieser Patienten im weiteren Verlauf an chronischen Folgeerkrankungen leiden, die länger als ein Jahr nach der Impfung anhalten.» [125] Poirriez veröffentlichte 2004 ein Experiment zum Nachweis einer Antigengemeinschaft zwischen Hepatitis-B-Impfbestandteilen und Autoantikörpern bei einem Mädchen mit postvazinaler transverser Myelitis [126].

Die Studie, die einen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus Typ I und Hepatitis-B-Impfung für möglich hält, stammt von Classen aus dem Jahr 1996 [127]. In den von Siegrist et al. vorgebrachten jüngeren Arbeiten von Belloni [128] und DeStefano [129], die den Zusammenhang ablehnen, wurden Gruppen von einigen hundert Kindern retrospektiv verglichen. Somit dürfte die Hepatitis-B-Impfung wenn, dann nur marginal zur spektakulären Zunahme der Diabetesinzidenz im Kindesalter beitragen. Der Ratgeber muss daher in dieser Hinsicht korrigiert werden.

Kombinationsimpfstoffe

Die schlechtere Wirksamkeit von Kombinationsimpfstoffen gegenüber Einzelimpfstoffen wird unter anderem durch die jüngste Veröffentlichung von Buttery [130] dokumentiert: Ein Meningokokkenimpfstoff wurde mit und ohne Kombination mit einem Pneumokokkenimpfstoff verabreicht; in der Kombination führte er zu signifikant geringeren Antikörperspiegeln. Auch die im selben Zeitraum verabreichten Routineimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Influenza erzeugten bei den kombiniert geimpften Kindern geringere Antikörpertiter. Fazit der Autoren: «Unsere Ergebnisse be-

leuchten die Unberechenbarkeit der Immunantwort auf einzelne Impfantigene, wenn mehrere Antigene zu Kombinationsimpfstoffen zusammengefügt werden.»

Auch die Verträglichkeit von Vielfachimpfstoffen scheint nach Durchsicht der wenigen Vergleichsstudien schlechter zu werden, je mehr Komponenten zugefügt sind: Nach der DTP-Hib-Kombination wurde zehnmal häufiger «schrilles Schreien» beobachtet als nach der DTP-Kombination [131]. Sechsfachimpfstoffe verursachen häufiger Lokalreaktionen, Fieber, Reizbarkeit und Schläfrigkeit als Fünffachimpfstoffe [132, 133]. Aus den Rohdaten der Studie, die zur Zulassung von Hexavac führte, ergeben sich bei 12,5 Prozent der Impflinge auffallende Schläfrigkeit und bei 0,3 Prozent Schreien über mehr als drei Stunden [132]. Sechsfachimpfstoffe haben bis 2003 zur Meldung von sechzehn Todesfällen und zu einem «Signal» für einen Verdacht auf Sudden Unexpected Death bei Kindern im zweiten Lebensjahr Anlass gegeben [134]. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA empfahl im Herbst 2003 dennoch die Beibehaltung der bisherigen Impfpraxis unter anderem mit dem Argument, es fehle eine Hypothese für einen biologisch plausiblen Pathomechanismus, der den beobachteten Fällen zugrundeliegen könnte. Die von Siegrist et al. als Gegenbeleg zitierte Studie von Fleming stammt aus dem Jahr 2001 und hat mit dieser Sache nichts zu tun. {#}

Literatur

Anmerkung: Bei den mit {#} bezeichneten Abschnitten bzw. Referenzen sind weiterführende Beiträge zu finden unter www.impfo.ch.

- 1 Hollenstein Beat und Pfluger Thomas. Masern, Röteln, Mumps & Co. – Der kritische Impfführer für Eltern. Pro Juventute/Atlantis 2004.
- 2 Masserey E. Couverture vaccinale et déterminants de la vaccination. Canton de Vaud 1996.
- 3 BAG. Repräsentative Erhebung zur Durchimpfung in der Schweiz 1998. BAG Bull 1999;20:356-61.
- 4 Zinkernagel RM. On natural and artificial vaccinations. Annu Rev Immun 2003;21:515-46.
- 5 Zinkernagel RM. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. N Engl J Med 2001;345:1331-35.
- 6 Jefferson T, Rudin M, Di Pietrantonj C. Adverse events after immunisation with aluminium-containing DTP vaccines: systematic review of the evidence. Lancet Infect Dis 2004;4(2):84-90.
- 7 Clemens J, Global Advisory Committee on Vaccine Safety der WHO, 2001. Kommentar zur Studie von Aaby [46]. Zitiert bei Ehgartner B. Das Medizinkartell. München: Piper Verlag; 2003.
- 8 Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S et al. Comparison of the immunogenicity and reactivity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. Vaccine 2005, in Druck.
- 9 Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Ascherio A, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003;2:189-90.
- 10 Hernan MA, Jick SS, Olek MJ, Jick H. Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: A prospective study. Neurology 2004;63:772-3.
- 11 Jick H, Kaye JA. Autism and DPT vaccination in the United Kingdom. N Engl J Med 2004;350:2722-3.
- 12 Girard M. Autoimmune hazards of hepatitis B vaccine. Autoimmunity Reviews 2005;4:96-100.
- 13 Olesen AB, Juul S, Thestrup-Pedersen K. Atopic dermatitis is increased following vaccination for measles, mumps and rubella or measles infection. Acta Derm Venereol 2003;83(6):445-50.
- 14 Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, Lieu TA, et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases Pediatrics 2003;112(5):1039-48.
- 15 Weldon, D. Letter to Julie Gerberding, Director of the CDC, 31.10.2003. <http://thinktwice.com/fraud.htm>. Übersetzung bei: www.impfo.ch/html-dokumente/DWeldon_thiomersal_CDC.htm.
- 16 Keller-Stanislawski B, Heuss N, Meyer C. Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 2004;47:1151-64.
- 17 Wagenpfeil S, Neiss A, Banz K, Wutzler P. Empirical data on the varicella situation in Germany for vaccination decisions. Clin Microbiol Infect 2004;10(5):425-30.
- 18 IOM (Institute of Medicine). Immunization Safety Review – Immunizations and Immune Dysfunction. Washington: National Academy Press Publications; 2002.
- 19 Farooqi IS, Hopkin JM. Early childhood infection and atopic disorder. Thorax 1998;53:927-32.
- 20 Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. Lancet 1999;353:1485-8.
- 21 Yoneyama H, Suzuki M, Fujii K, Odajima Y. The effect of DPT and BCG vaccinations on atopic disorders. Arerugi 2000;49(7):585-92.
- 22 Bernsen RM, de Jongste JC, van der Wouden JC. Lower risk of atopic disorders in whole cell pertussis-vaccinated children. Eur Respir J 2003;22(6):962-4.
- 23 Koppen S, de Groot R, Neijens HJ, Nagelkerke N, et al. No epidemiological evidence for infant vaccinations to cause allergic disease. Vaccine 2004;22(25-26):3375-85.

- 24 Laubereau B, Grote V, Holscher G, Holscher B, Frye C, Wichmann HE, Heinrich J. Vaccination against *Haemophilus influenzae* type b and atopy in east German schoolchildren. *Eur J Med Res* 2002;7(9):387-92.
- 25 Enriquez R, Addington W, Davis F, Freels S, et al. The relationship between vaccine refusal and self-report of atopic disease in children. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(4):737-44.
- 26 Maggi E. The TH1/TH2 paradigm in allergy. *Immunotechnology* 1998;3(4):233-44.
- 27 Akdis M, Verhagen J, Taylor A, Karamloo F, et al. Immune responses in healthy and allergic individuals are characterized by a fine balance between allergen-specific T regulatory 1 and T helper 2 cells. *J Exp Med* 2004;199(11):1567-75. Epub 2004 Jun 1.
- 28 Barrios C, Brawand P, Berney M, Brandt C, Lambert PH, Siegrist CA. Neonatal and early life immune responses to various forms of vaccine antigens qualitatively differ from adult responses: predominance of a Th2-biased pattern which persists after adult boosting. *Eur J Immunol* 1996;26(7):1489-96.
- 29 Rowe J, Macaubas C, Monger TM, Holt BJ, et al. Antigen-specific responses to diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine in human infants are initially Th2 polarized. *Infect Immun* 2000;68(7):3873-7.
- 30 Gupta RK, Rost BE, Relyveld E, Siber GR. Adjuvant properties of aluminium and calcium compounds. *Pharm Biotechnol* 1995;6:229-48.
- 31 Neuzil KM, Johnson JE, Tang YW, Prieels JP, et al. Adjuvants influence the quantitative and qualitative immune response in BALB/c mice immunized with respiratory syncytial virus FG subunit vaccine. *Vaccine* 1997;15(5):525-32.
- 32 Nossal GJ. Host immunobiology and vaccine development. *Lancet* 1997;350(9087):1316-9.
- 33 Brewer JM, Conacher M, Hunter CA, Mohrs M, Brombacher F, Alexander J. Aluminium hydroxide adjuvant initiates strong antigen-specific Th2 responses in the absence of IL-4- or IL-13-mediated signaling. *J Immunol* 1999;163:6448-54.
- 34 Borchers AT, Keen CL, Shoenfeld Y, Silva, et al. Vaccines, viruses, and voodoo. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12(3):155-68.
- 35 Wraith DC, Goldman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence? *Lancet* 2003;362(9396):1659-66.
- 36 Fourneau JM, Bach JM, Van Endert PM, Bach JF. The elusive case for a role of mimicry in autoimmune diseases. *Mol Immunol* 2004;40(14-15):1095-102.
- 37 Ravel G, Christ M, Horand F, Descotes J. Autoimmunity, environmental exposure and vaccination: is there a link? *Toxicology* 2004;196(3):211-6.
- 38 Bradstreet J. Biological evidence of significant vaccine related side-effects resulting in neurodevelopmental disorders. Presentation to the Vaccine Safety Committee of the Institute of Medicine. The National Academics of Science, 9.2.2004. www.aapsonline.org/iom/bradstreet-paper.pdf.
- 39 Shoenfeld Y, Aharon-Maor A, Sherer Y. Vaccination as an additional player in the mosaic of autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 2000;18(2):181-4.
- 40 Tishler M, Shoenfeld Y. Vaccination may be associated with autoimmune disease. *Isr Med Assoc J* 2004;6(7):430-2.
- 41 Vial T, Descotes J. Autoimmune diseases and vaccinations. *Eur J Dermatol* 2004;14(2):86-90.
- 42 Kimman TG. Risks connected with the use of conventional and genetically engineered vaccines. *Veterinary Quarterly* 1992;14/3:110-18.
- 43 Satoh M, Kuroda Y, Yoshida H, Behney KM. Induction of lupus autoantibodies by adjuvants. *J Autoimmun* 2003;21(1):1-9.
- 44 Henry CJ, Phillips R, Carpanini F, Corton JC, et al. Use of genomics in toxicology and epidemiology: findings and recommendations of a workshop. *Environ Health Perspect* 2002;110(10):1047-50.
- 45 Waly M, Olteanu H, Banerjee R, Choi SW, et al. Activation of methionine synthase by insulin-like growth factor-1 and dopamine: a target for neurodevelopmental toxins and thiomersal. *Molecul Psychiatr* 2004;9:358-70.
- 46 Aaby P, Jensen H, Kristensen I. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ* 2000;321:1435-8.
- 47 Aaby P, Jensen H, Gomes J, Fernandes M, Lisse IM. The introduction of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and child mortality in rural Guinea-Bissau: an observational study. *Int J Epidemiol* 2004;33(2):374-80.
- 48 Jaber L, Shohat M, Mimouni M. Infectious episodes following diphtheria-pertussis-tetanus vaccination. A preliminary observation in infants. *Clin Pediatr (Phila)* 1988;27(10):491-4.
- 49 Burmistrova AL, Gorshunova LP, Ebert L. Change in the non-specific resistance of the body to influenza and acute respiratory diseases following immunization diphtheria-tetanus vaccine diphtheria-tetanus vaccine. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 1976;(3):89-91.
- 50 Fisher MA, Eklund SA, James SA, Lin X. Adverse events associated with hepatitis B vaccine in U.S. children less than six years of age, 1993 and 1994. *Ann Epidemiol* 2001;11(1):13-21.
- 51 Smitherman HF, Caviness AC, Macias CG. Retrospective review of serious bacterial infections in infants who are 0 to 36 months of age and have influenza A infection. *Pediatrics* 2005;115(3):710-8.
- 52 Hurwitz EL, Morgenstern H. Effects of diphtheria-tetanus-pertussis or tetanus vaccination on allergies and allergy-related respiratory symptoms among children and adolescents in the United States. *J Manipulative Physiol Therap* 2000;23(2):81-90.
- 53 Ramsay ME, Corbel MJ, Redhead K, Ashworth LA, Begg NT. Persistence of antibody after accelerated immunisation with diphtheria/tetanus/pertussis vaccine *BMJ* 1991;302(6791):1489-91.
- 54 Booy R, Aitken SJ, Taylor S, Tudor-Williams G. Immunogenicity of combined diphtheria, tetanus, and pertussis vaccine given at 2, 3, and 4 months versus 3, 5, and 9 months of age. *Lancet* 1992;339(8792):507-10.

- 55 Ribero ML, Fara GM, Del Corno G. Duration of tetanus immunity in relation to the number of doses of vaccine. *Boll Ist Sieroter Milan* 1980; 59(5):464-75.
- 56 Cohen H, Nagel J. Two injections of diphtheria-tetanus-pertussis-polio vaccine as the backbone of a simplified immunization schedule in developing countries. *Rev Infect Dis* 1984;6(Suppl 2): S350-1.
- 57 Coursaget P, Yvonne B, Relyveld EH, Barres JL, Diop-Mar I, Chiron JP. Simultaneous administration of diphtheria-tetanus-pertussis-polio and hepatitis B vaccines in a simplified immunization program: immune response to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, pertussis, and hepatitis B surface antigen. *Infect Immun* 1986;51(3):784-7.
- 58 Omer MI, el dawla IG, Nicolas A, Roumiantzeff R, Lapeyssonie L. Humoral antibody responses to biannual multiantigen vaccination: report of a field trial on children in Sudan. *Ann Trop Paediatr*. 1986;6(4):243-8.
- 59 Hoppe JE. Keuchhusten ist bei Erwachsenen keineswegs selten, jedoch oft verkannt. *Pädiat Praxis* 1999;56:291-5.
- 60 CDC 2005. Pertussis. www.cdc.gov/nip/publications/pink/pert.pdf.
- 61 Menzies R, Wang H, McIntyre P. Has pertussis increased in NSW over the past decade? An evaluation using hospitalisation and mortality data versus notifications 1988–2002. *N S W Public Health Bull* 2003;14(4-5):71-6.
- 62 Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003;88:802-6.
- 63 Scuffham PA, McIntyre PB. Pertussis vaccination strategies for neonates – an exploratory cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2004;22:2953-64.
- 64 Lugauer S, Heininger K, Stehr J, Cherry D. Untersuchung zur Schutzdauer nach Pertussis-Grundimmunisierung mit Ganzkeim- bzw. azellulärer Vakzine. Abstracts zur 7. Jahrestagung der DGPI. *Kinderärztl Praxis* 1999;442.
- 65 Khetsuriani N, Bisgard K, Prevots DR, Brennan M. Pertussis outbreak in an elementary school with high vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(12):1108-12.
- 66 Lambert HJ. Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent County, Michigan. *Publ Health Rep* 1965;80:365-9.
- 67 Liese JG, Renner C, Stojanov S, Belohradsky BH. Clinical and epidemiological picture of B pertussis and B parapertussis infections after introduction of acellular pertussis vaccines. *Arch Dis Child* 2003;88:684-7.
- 68 Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996;334(6):341-8.
- 69 Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 1997;100(6):E.
- 70 Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, et al. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics* 1981;68:650-60.
- 71 DuVernoy TS, Braun MM. Hypotonic-hyporesponsive episodes reported to the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1996–1998. *Pediatrics* 2000;106(4):E52.
- 72 Le Saux N, Barrowman NJ, Moore DL, Whiting S. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report from IMPACT. *Pediatrics*. 2003; 112(5):e348.
- 73 Überall MA, Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohe S, Laussucq S, Eckhardt T. Severe adverse events in a comparative efficacy trial in Germany in infants receiving either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP (DTP) or DT vaccine. The Pertussis Vaccine Study Group. *Dev Biol Stand* 1997;89:83-9.
- 74 Waggoner-Fountain LA, Cuddy JE, Perriello VA, Donowitz LG. The emergence of Haemophilus influenzae types e and f as significant pathogens. *Clin Infect Dis* 1995;21:1322-4.
- 75 Urwin G, Krohn JA, Deaver-Robinson K, Wenger JD, Farley MM. Invasive disease due to Haemophilus influenzae serotype f: clinical and epidemiologic characteristics in the H. influenzae serotype b vaccine era. *Clin Infect Dis* 1996;22: 1069-76.
- 76 ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland). Jahresbericht 2002. www.esped.uni-duesseldorf.de/jabe2002_r.htm#hii.
- 77 Galil K, Singleton R, Levine OS, et al. Reemergence of invasive Haemophilus influenzae type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska. *J Infect Dis* 1999;179(1):101-6.
- 78 Classen JB, Classen DC. Clustering of cases of type 1 diabetes mellitus occurring 2–4 years after vaccination is consistent with clustering after infections and progression to type 1 diabetes mellitus in autoantibody positive individuals. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16(4):495-508.
- 79 Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and Haemophilus influenzae type b vaccination: birth cohort study. *BMJ* 1999;318:1169-72.
- 80 Classen B. Hemophilus vaccine and increased IDDM, causal relationship likely. *BMJ* 1999; 319(7217):1133.
- 81 Wahlberg J, Fredriksson J, Vaarala O, Ludvigsson J; Abis Study Group. Vaccinations may induce diabetes-related autoantibodies in one-year-old children. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1005:404-8.
- 82 AT (Arznei-telegramm) 1999: Diabetes mellitus nach Impfung gegen H. Influenzae Typ B. AT 11/99:120.
- 83 WHO. Declaration of Riga. Geneva: WHO; 1988.
- 84 Gallagher C. 'Parsimonious' versus patient-centered care: quality issues in childhood immunization. *J Healthc Qual* 2003;25(5):28-35.

- 85 Silfverdal SA, Bodin L, Hugosson S, Garpenholt O, Werner B, Esbjorner E, Lindquist B, Olcen P. Protective effect of breastfeeding on invasive Haemophilus influenzae infection: a case-control study in Swedish preschool children. *Int J Epidemiol* 1997;26(2):443-50.
- 86 Pourcyrous M, Korones SB, Crouse D, Bada HS. Interleukin-6, C-reactive protein, and abnormal cardiorespiratory responses to immunization in premature infants. *Pediatrics* 1998;101(3):E3.
- 87 Sanchez PJ, Luptook AR, Fisher L, Sumner J, et al. Apnea after immunization of preterm infants. *J Pediatr* 1997;130(5):746-51.
- 88 Botham SJ, Isaacs D, Henderson-Smart DJ. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following DTPw and Hib immunization: a prospective study. *J Paediatr Child Health* 1997;33(5):418-21.
- 89 Slack MH, Shapira D. Severe apnoeas following immunisation in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1999;81(1):F67-8.
- 90 Sen S, Cloete Y, Hassan K, Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr* 2001;90(8):916-20.
- 91 Modlin JF, Halsey NA, Thoms ML, Meschievitz CK, Patriarca PA. Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential inactivated poliovirus vaccine-live attenuated oral poliovirus vaccine immunization schedules. Baltimore Area Polio Vaccine Study Group. *J Infect Dis* 1997;175(Suppl 1):S228-34.
- 92 Ulane CM, Rodriguez JJ, Parisien JP, Horvath CM. STAT3 Ubiquitylation and degradation by mumps virus suppress cytokine and oncogene signaling. *J Virol* 2003;77(11):6385-93.
- 93 West R. Epidemiologic study of malignancies of the ovaries. *Cancer* 1966;19:1001-7.
- 94 Newhouse ML, Pearson RM, Fullerton JM, Boesen EA, Shannon HS. A case control study of carcinoma of the ovary. *Br J Prev Soc Med* 1977;31:148-53.
- 95 Albonico HU, Braker HU, Husler J. Febrile infectious childhood diseases in the history of cancer patients and matched controls. *Med Hypotheses* 1998;51(4):315-20.
- 96 Kesselring J. Zur Pathogenese der Multiplen Sklerose. *Schweiz Med Wochenschr* 1990;120:1083-90.
- 97 Bachmann S, Kesselring J. Multiple sclerosis and infectious childhood diseases. *Neuroepidemiology* 1998;17(3):154-60.
- 98 Conybeare ET. Notified acute encephalitis (post-infectious) 1950-54. *Mon Bull Minist Health Public Health Lab Serv* 1956;15:40-50.
- 99 EW (Eurosurveillance Weekly). New measles epidemic in southern Italy: 1217 cases reported to sentinel surveillance, January-May 2003. EW 2003;7(27). www.eurosurveillance.org/ew/2003/030703.asp.
- 100 Pannuti CS, Morello RJ, Moraes JC, Curti SP, Afonso AM. Identification of primary and secondary measles vaccine failures by measurement of immunoglobulin G avidity in measles cases during the 1997 Sao Paulo epidemic. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004;11(1):119-22.
- 101 CDC (Centers for Disease Control). Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1996;45(RR-12):1-35.
- 102 Paunio M, Hedman K, Davidkin I, Valle M, Heinonen OP, Leinikki P, et al. Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age. *Epidemiol Infect* 2000;124(2):263-71.
- 103 Heinonen OP, Paunio M, Peltola H. Total elimination of measles in Finland. *Ann Med* 1998;30(2):131-3.
- 104 Geier MR, Geier DA. Pediatric MMR vaccination safety. *International Pediatrics* 2003;18:203-8. <http://image.guardian.co.uk/sys-files/Society/documents/2003/05/20/MMRresearch.pdf>.
- 105 Weibel RE, Caserta V, Benor DE, et al. Acute encephalopathy followed by permanent brain injury or death associated with further attenuated measles vaccines: a review of claims submitted to the National Vaccine Injury Compensation Program. *Pediatrics* 1998;101(3,1):383-7.
- 106 Singh VK, Jensen RL. Elevated levels of measles antibodies in children with autism. *Pediatr Neurol* 2003;28(4):292-4.
- 107 Honda H, Shimizu Y, Rutter M. No effect of MMR withdrawal on the incidence of autism: a total population study. *J Ch Psych Psychiatr* 2005; in press. www.blackwell-synergy.com/links/doi/10.1111/j.1469-7610.2005.01425.x/abs/; ausführlicher Kommentar von Wakefield AJ siehe bei www.redflagsweekly.com/yazbak/2005_mar10.html.
- 108 Singh J, Datta KK. Measles vaccine efficacy in India: a review. *J Commun Dis* 1997;29(1):47-56.
- 109 Uhlmann V, Marin CM, Sheils O, Pilkington L, et al. Potential viral pathogenic mechanism for new variant inflammatory bowel disease. *Mol Pathol* 2002;55(2):84-90.
- 110 Sandall R. MMR rip? *Times Online* 14 December 2003. www.timesonline.co.uk/article/0,,10009-941849_1,00.html.
- 111 Kawashima H, Mori T, Kashiwagi Y, et al. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig Dis Sci* 2000;45(4):723-9.
- 112 Kummer KH. 1001mal Masern – prospektive Untersuchung von 886 und retrospektive von 115 Verläufen in der Praxis. *Der Merkurstab* 1999;6:369-75.
- 113 Rooth IB. Suppression of plasmodium falciparum infections during measles or influenza. *Am J Trop Med Hyg* 1992;47(5):675-81.
- 114 Witsenburg BC. Masernsterblichkeit und Therapie. *Der Merkurstab* 1992;3:177-8.
- 115 Losonsky GA, Fishaut JM, Strussenberg J, Ogra PL. Effect of immunization against rubella on lactation products. II. Maternal-neonatal interactions. *J Infect Dis* 1982;145(5):661-6.

- 116 Miller E, Waight P, Gay N, Ramsay M, Vurdien J, Morgan-Capner P, et al. The epidemiology of rubella in England and Wales before and after the 1994 measles and rubella vaccination campaign. *Commun Dis Rep CDC Rev* 1997;7(2):R26-32.
- 117 Parasher K, Bartsch M, Gstettenbauer M, Entezami M, Versmold H, Stück B. Generelles Hepatitis-B-Screening in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl* 2001;6:A329-33.
- 118 McGowan L, et al. The women at risks for developing ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1979;7:325-44.
- 119 Reda AA, Arafa MA, Youssry AA, Wandan EH, Ab de Ati M, Daebees H. Epidemiologic evaluation of the immunity against hepatitis B in Alexandria, Egypt. *Eur J Epidemiol* 2003;18(10):1007-11.
- 120 Hartmann K, Keller-Stanislawski B. Rekombinante Hepatitis-B-Impfstoffe und Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2002;45:355-63.
- 121 Abenheim 1999, zitiert bei Paul-Ehrlich-Institut. Multiple Sklerose und Impfungen – Hepatitis-B-Impfung. www.pei.de/professionals/ms_hbv.htm.
- 122 Fourrier A, Touze E, Alperovitch A, et al. Association between hepatitis B vaccine and Multiple sclerosis: a case control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999;8(Suppl):140-1.
- 123 Zipp F, Weil JG, Einhaupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nat Med* 1999;5(9):964-5.
- 124 Touzé E, Gout O, Verdier-Taillefer MH, Lyon-Caen O, Alperovitch A. The first episode of central nervous system demyelination and hepatitis B virus vaccination. *Rev Neurol* 2000;156:242-6.
- 125 Geier DA, Geier MD. A one year follow-up of chronic arthritis following rubella and hepatitis B vaccination based upon analysis of the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS) database. *Clin Exp Rheumatol* 2002;20(6):767-71.
- 126 Poirriez J. A preliminary experiment of absorption of antinuclear antibodies by the hepatitis B vaccine components, in a case of neurolyupus. *Vaccine* 2004;13;22(23-24):3166-8.
- 127 Classen JB. Diabetes epidemic follows hepatitis B immunization program. *N Z Med J* 1996;109:195.
- 128 Belloni C, Avanzini MA, De Silvestri A, Martinetti M, et al. No evidence of autoimmunity in 6-year-old children immunized at birth with recombinant hepatitis B vaccine. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):e4.
- 129 DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001;108(6):E112.
- 130 Buttery J, Riddell A, McVernon J, Chantler T, et al. Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:1751-8.
- 131 Mansoor O, Pillans PI. Vaccine adverse events reported in New Zealand 1990–1995. *N Z Med J* 1997;110(1048):270-2.
- 132 Aventis Pasteur MSD. Hexavac. Produktmonographie. 2000.
- 133 Aristegui J, Dal-Re R, Diez-Delgado J, Mares J, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 2003;21(25-26):3593-600.
- 134 PEI (Paul-Ehrlich-Institut). Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) sieht unverändertes Nutzen/Risiko-Profil für Sechsfachimpfstoffe. Informationen für Ärzte und Apotheker 1. Dezember 2003:1-4. www.pei.de/professionals/hexavalente_nov.pdf.
- 135 Kohl K, Bonhoeffer J, Brighton Collaboration Steering Committee. The Brighton Collaboration – Enhancing Immunization Safety. *Inclen News* 2001;22(2):23. [www.inclennews/July%202001/The%20Brighton%20Collaboration.pdf](http://inclennews/July%202001/The%20Brighton%20Collaboration.pdf).
- 136 Prescott SL, Macaubas C, Smallcombe T, Holt BJ, Sly PD, Holt PG. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. *Lancet* 1999;353(9148):196-200.
- 137 Bradstreet JJ, El Dahr JMD, O'Leary JJ, Sheils O, et al. Detection of measles virus genomic RNA in cerebrospinal fluid in children with regressive autism by TaqMan RT-PCR: a report of three cases. *J Am Phys Surg* 2004;9(2):38-45.
- 138 IOM (Institute of Medicine). Immunization Safety Review – Measles-Mumps-Rubella Vaccine and Autism. Washington: National Academies Press Publications; 2001. <http://books.nap.edu/html/mmr/report.pdf>.