Auswirkungen von Impfungen im Kindesalter auf kurz- und langfristige chronische Gesundheitsfolgen bei Kindern: Eine Geburtskohortenstudie

Lois Lamerato, PhD[1] , Abigail Chatfield, MS[1] , Amy Tang, PhD[1] , Marcus Zervos, MD[2,3]

Henry Ford Health System, Detroit MI Abteilung für

Gesundheitswissenschaften[1] Abteilung für

Infektionskrankheiten[2]

Wayne State University School of Medicine, Detroit MI[3]

Laufende Überschrift: Zusammenhang zwischen Impfungen im Kindesalter und chronischen Gesundheitsproblemen bei Kindern

Wortanzahl: 292 (Zusammenfassung), 4143 (Hauptteil)

Korrespondierende Autorin:

Lois Lamerato, PhD Leitende

Wissenschaftlerin

Gesundheitswissenschaften

Henry Ford Health System 1

Ford Place – 5C

Detroit, MI 48202

Telefon: 313-874-6367

llamera1@hfhs.org

Finanzielle Offenlegung: Diese Studie wurde nicht extern finanziert.

Zusammenfassung

Ziel: Vergleich der kurz- und langfristigen Gesundheitsergebnisse von Kindern, die einer oder mehreren Impfungen ausgesetzt waren, mit denen von Kindern, die keiner Impfung ausgesetzt waren, innerhalb eines erfassten Kostenträgerumfelds.

Design: Geburtskohortenstudie

Umfeld: Integriertes Gesundheitssystem in Michigan.

Teilnehmer: 18.468 zwischen 2000 und 2016 geborene Kinder, die in der Krankenversicherung des Gesundheitssystems versichert sind.

Wichtigste Ergebnismaße: Entwicklung einer chronischen Erkrankung im Laufe der Zeit.

Ergebnisse: Insgesamt erfüllten 18.468 aufeinanderfolgende Probanden die Zulassungskriterien für die Studie, von denen 1.957 keiner Impfung ausgesetzt waren und 16.511 während ihrer Teilnahme an dem Programm mindestens eine Impfung mit unterschiedlichem Expositionsgrad erhalten hatten. Nach multivariater Anpassung zeigte die Cox-Proportional-Hazards-Modellierung, dass die Impfstoffexposition unabhängig mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer chronischen Erkrankung verbunden war (HR 2,53, CI 2,16–2,96). Von den chronischen Erkrankungen war die Impfung unabhängig mit einem erhöhten Risiko für Asthma (HR 4,25, CI 3,23–5,59), Autoimmunerkrankungen (HR 4,79, KI 1,36–16,94), atopischen Erkrankungen (HR 3,03, KI 2,01–4,57), Ekzemen (HR 1,31, KI 1,13–1,52) und neurologischen Entwicklungsstörungen (HR 5,53, KI 2,91–10,51) verbunden. In der nicht exponierten Gruppe gab es keine chronischen Gesundheitsprobleme, die mit einem erhöhten Risiko verbunden waren. Die Gesamtwahrscheinlichkeit, nach 10 Jahren Nachbeobachtungszeit frei von chronischen Gesundheitsproblemen zu sein, betrug 43 % in der Gruppe, die Impfungen erhalten hatte, und 83 % in der nicht exponierten Gruppe.

Schlussfolgerung: Diese Studie ergab, dass die Impfstoffexposition im Vergleich zu Kindern, die keinen Impfstoffen ausgesetzt waren, unabhängig mit einer insgesamt 2,5-fachen Erhöhung der Wahrscheinlichkeit verbunden war, eine chronische Erkrankung zu entwickeln. Dieser Zusammenhang war in erster Linie auf Asthma, atopische Erkrankungen, Ekzeme, Autoimmunerkrankungen und neurologische Entwicklungsstörungen zurückzuführen. Dies deutet darauf hin, dass bei bestimmten Kindern die Impfstoffexposition die Wahrscheinlichkeit erhöhen kann, eine chronische Erkrankung zu entwickeln, insbesondere eine dieser Erkrankungen.

Einleitung

In den letzten 30 Jahren hat die Prävalenz chronischer Erkrankungen bei Kindern zugenommen.[1] Laut einer Studie aus dem Jahr 2011 leiden etwa 43 % der Kinder in den Vereinigten Staaten (32 Millionen) an mindestens einer der 20 in der Studie untersuchten chronischen Erkrankungen.[2] Dennoch gibt es nur wenige veröffentlichte Daten, anhand derer sich die Einflussfaktoren bestimmen lassen.

Durch Impfungen konnte die Häufigkeit bestimmter Infektionen im Kindesalter und die damit verbundene Morbidität und Mortalität reduziert werden.[3] Dennoch stellt die Impfskepsis nach wie vor ein erhebliches Hindernis für die Aufrechterhaltung und Steigerung der Impfquote dar, und die Zahl der Eltern, die auf alle Impfungen verzichten, nimmt zu.[4,5] Häufige Bedenken der Eltern beziehen sich auf die Ausweitung des Impfplans, die gleichzeitige Verabreichung mehrerer Impfstoffe und die Möglichkeit langfristiger gesundheitlicher Nebenwirkungen durch Impfungen.[6-9] Forschungsarbeiten, die sich mit diesen Bedenken hinsichtlich der Impfstoffsicherheit befassen, können Ärzten bei Gesprächen mit ihren Patienten helfen und dazu beitragen, Eltern von der allgemeinen Sicherheit von Impfungen zu überzeugen.[10]

Der Zeitraum für die Sicherheitsüberprüfung in klinischen Studien vor der Zulassung ist in der Regel zu kurz (≤30 Tage), um die Auswirkungen eines Impfstoffs auf die langfristige Gesundheit zu beurteilen.[11] Eine Reihe von Beobachtungsstudien nach der Zulassung hat jedoch mit gemischten Ergebnissen untersucht, ob bestimmte Impfstoffe mit der Entwicklung bestimmter Gesundheitsprobleme in Verbindung stehen.[12-16] Eine wichtige Einschränkung dieser Studien besteht, wie der Bericht des Institute of Medicine (IOM) „The Childhood Immunization Schedule and Safety" (Impfplan und Sicherheit für Kinder) [10] hervorhebt, darin, dass „sich die meisten impfstoffbezogenen Forschungsarbeiten auf die Ergebnisse einzelner Impfungen oder Kombinationen von Impfstoffen konzentrieren, die bei einem einzigen Arztbesuch verabreicht werden", anstatt vollständig ungeimpfte Bevölkerungsgruppen mit denen zu vergleichen, die einen oder mehrere Impfstoffe erhalten haben. Dies veranlasste das IOM, retrospektive Studien zu empfehlen, in denen die Gesundheitsergebnisse von geimpften und ungeimpften Bevölkerungsgruppen bewertet werden.

Daher verglich diese Studie die kurz- und langfristigen Gesundheitsergebnisse von Kindern, die keinen Impfstoffen ausgesetzt waren, mit denen von Kindern, die einem oder mehreren Impfstoffen ausgesetzt waren, innerhalb eines erfassten Kostenträgerumfelds. Die Schließung dieser erheblichen Datenlücke könnte die Bedenken der Eltern zerstreuen und das Vertrauen in Impfstoffe stärken.

Methoden

Studienumfeld

Das Henry Ford Health System (HFHS) ist ein großes, vertikal integriertes Gesundheitssystem, das in der Metropolregion Detroit primäre, pädiatrische, akute und spezialisierte Gesundheitsdienstleistungen anbietet und jährlich 4,2 Millionen ambulante Behandlungen durchführt. Der Health Alliance Plan (HAP), eine gemeinnützige Gesundheitsorganisation (HMO) und Tochtergesellschaft des HFHS, hat etwa 570.000 Mitglieder, von denen etwa ein Drittel innerhalb des HFHS versorgt wird. Die vielfältige Patientenpopulation, die klinischen Ressourcen und die Informationstechnologiesysteme des HFHS machen es für diese Studie einzigartig geeignet.

Studiendesign

Diese retrospektive Studie bewertete die Gesundheitsergebnisse einer konsekutiven Kohorte von Kindern, die zwischen 2000 und 2016 geboren und bei HAP versichert waren. Diese Kohorte wurde anhand der Verwaltungsdatenbank von HAP und HFHS identifiziert. Die Probanden wurden von der Geburt bis zum Austritt aus dem Versicherungsplan oder bis zum 31. Dezember 2017 beobachtet, je nachdem, was früher eintrat. Die Datenquellen für diese Studie umfassten medizinische, klinische und Kostenträgerunterlagen von HFHS und HAP, ergänzt durch Daten aus dem Impfregister des Bundesstaates Michigan. Die Datentabellen enthielten Angaben zu Begegnungen (ambulant und Notfall), Krankenhausaufenthalten, Diagnosen, Eingriffen und Abrechnungsdaten zu allen Leistungen. Die ausgewerteten Impfungen umfassten alle Impfstoffe, die im empfohlenen Impfplan für Kinder und Jugendliche (Impfplan) der Centers for Disease Control & Prevention (CDC) aufgeführt sind. Die Todesdaten wurden aus den elektronischen Krankenakten von HFHS und dem Vital Records System des Bundesstaates Michigan bezogen, und es wurde eine manuelle Überprüfung der Krankenakten durchgeführt, um die Todesursache für Personen zu ermitteln, die während der Teilnahme am Plan verstorben waren. Alle HFHS-Patienten erhalten eine lebenslange Krankenaktennummer, die über alle Datentabellen hinweg verknüpft ist.

Die Studie wurde vom Institutional Review Board von HFHS geprüft und genehmigt und in Übereinstimmung mit den Richtlinien der International Society for Pharmacoepidemiology für gute pharmakoepidemiologische Praxis (https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm) durchgeführt.

Studienpopulation

Einschlusskriterien: geboren und seit mehr als 60 Tagen zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 31. Dezember 31. Dezember 2016 mit HFHS als primärem Versorgungssystem.

Ausschlusskriterien: Chromosomenanomalien, Zerebralparese, Mukoviszidose, Spina bifida, angeborene Herzerkrankungen oder nach der Geburt aufgetretene oder festgestellte Erkrankungen des Gehirns, neurologische oder andere angeborene Erkrankungen

. Diese Ausschlüsse entsprechen dem Ziel, die langfristigen Gesundheitsergebnisse in einer allgemein gesunden Geburtskohorte zu bewerten.

Definitionen und Bewertung der Ergebnisse

Das primäre Ergebnis dieser Studie war ein zusammengesetztes Ergebnis zur chronischen Gesundheit, das Erkrankungen umfasste, die von der Child and Adolescent Health Measurement Initiative [2]identifiziert und durch Erkrankungen ergänzt wurden, die im Weißbuch der CDC zur Untersuchung der Sicherheit des Impfplans für Kinder als von öffentlichem Interesse oder für die öffentliche Gesundheit bedeutsam angesehen werden.[17] Der zusammengesetzte Endpunkt umfasst: Diabetes, Asthma, Nahrungsmittelallergien, Krebs, Hirnfunktionsstörungen, atopische und Autoimmunerkrankungen sowie neurologische, neurologische Entwicklungsstörungen, Krampfanfälle und psychische Störungen. Eine Person mit einer oder mehreren dieser Erkrankungen wurde als chronisch krank eingestuft. Weitere untersuchte Gesundheitszustände, die jedoch nicht Teil des Verbunds sind, umfassen Asthmaanfälle oder Bronchospasmen, Anaphylaxie, Ekzeme (akut und chronisch), Ohrinfektionen (akut und chronisch) und Erdnussallergien.

Wir identifizierten die relevanten Diagnosen der Internationalen Klassifikation der Krankheiten, Neunte und Zehnte Revision (ICD-9-CM und ICD-10-CM) aus Gesundheitsakten während der Teilnahme am Programm für die betreffenden Erkrankungen. Die Probanden wurden nach ihrer Exposition gegenüber Impfungen vor Ausbruch der jeweiligen Erkrankung klassifiziert (exponiert versus nicht exponiert) und dann anhand ihres Expositionsstatus verglichen.

Eine Hirnfunktionsstörung wurde als Enzephalopathie oder Enzephalitis definiert. Neuroentwicklungsstörungen wurden als Autismus, Tics, ADS/ADHS, Entwicklungsverzögerung, Sprachstörung und Lern-, motorische, intellektuelle, Verhaltens- und andere psychische Behinderungen definiert. Psychische Störungen wurden als Angstzustände, Depressionen, bipolare Störungen, Phobien, emotionale Störungen, Psychosen, somatoforme Störungen sowie Essstörungen, manische Störungen, psychische Störungen, Stimmungsstörungen, Zwangsstörungen, Persönlichkeitsstörungen und Stress-/Anpassungsstörungen definiert. Nur Kinder ab 2 Jahren wurden auf neurologische Entwicklungsstörungen und psychische Störungen untersucht. Chronisches Ekzem wurde definiert als mindestens ein Wiederauftreten 60 Tage oder mehr nach dem ersten Auftreten. Chronische Ohrentzündung wurde definiert als mindestens zwei Wiederauftreten innerhalb eines Jahres nach dem ersten Auftreten.

Statistische Analyse

Die deskriptiven Merkmale werden als Prozentsätze, Mittelwerte ± Standardabweichungen oder

Medianwerte mit Interquartilsabständen (IQRs). Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um die Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen zwischen geimpften und ungeimpften Kindern bei der Geburt zu vergleichen. Die Anzahl der Ereignisse für jedes Ergebnis und die Inzidenzrate pro 1.000.000 Patientenjahre (pt-yrs) wurden berechnet. Die anhand von Poisson-Regressionsmodellen berechneten Inzidenzratenverhältnisse werden mit den zugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt. Zur Bewertung des Zusammenhangs zwischen Gesundheitsergebnissen und Impfstatus wurden univariate und multivariate Cox-Proportional-Hazards-Modelle verwendet. Die Kaplan-Meier-Methode wurde verwendet, um das 10-Jahres-Kumulativrisiko für die Entwicklung einer chronischen Erkrankung von der Geburt bis zum ersten Auftreten der Erkrankung zu schätzen und nach vorheriger Exposition gegenüber Impfungen (exponiert versus nicht exponiert) zu klassifizieren. Die Gruppen wurden mit Hilfe eines Log-Rank-Tests verglichen. Ein P-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Da die Teilnahmezeit in der nicht exponierten Gruppe insgesamt kürzer war, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt, indem die oben genannten Analysen für Probanden wiederholt wurden, die mindestens 1 Jahr, 3 Jahre und 5 Jahre teilgenommen hatten. Um mögliche Erhebungsfehler bei Probanden mit geringerer Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen zu vermeiden, führten wir zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durch, indem wir die oben genannten Analysen nur für diejenigen Probanden wiederholten, die während der Teilnahme am Programm mindestens einmal bei HFHS vorstellig geworden waren.

Ergebnisse

Studienpopulation

Insgesamt erfüllten 18.468 aufeinanderfolgende Probanden die Zulassungskriterien, von denen 1.957 nicht exponiert waren und 16.511 mindestens einer Impfung ausgesetzt waren (siehe Tabelle 1). Bei den exponierten Probanden betrug die mediane Anzahl der Impfungen 18 (IQR 2–28). Charakteristika, die in der exponierten Gruppe häufiger auftraten, waren weibliches Geschlecht, afroamerikanische Abstammung, niedriges Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, Atemnot und Traumata bei der Geburt. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 904 (IQR 392–1.954) Tage für alle Probanden, 970 (IQR 430–2.093) Tage für exponierte Probanden und 461 (IQR 196–1.081) Tage für nicht exponierte Probanden (mit einer Teilnahme von bis zu 6.575 Tagen in der exponierten Gruppe und 6.386 Tagen in der nicht exponierten Gruppe).

Klinische Ergebnisse

Die Inzidenzraten und Inzidenzratenverhältnisse (IRR) wurden auf der Grundlage des Expositionsstatus vor Ausbruch der Erkrankung berechnet, siehe Tabelle 2. Insgesamt trat eine chronische Erkrankung

in der Gruppe, die der Impfung ausgesetzt war, häufiger als in der Gruppe, die der Impfung nicht ausgesetzt war (277 gegenüber 112 pro Million Patientenjahre, (p<0,0001) und trat häufiger bei denjenigen auf, die der Impfung ausgesetzt waren (IRR 2,48, CI 2,12–2,91).

Es wurde ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Impfung und der Inzidenz von Asthma, atopischen und Autoimmunerkrankungen sowie psychischen und neurologischen Entwicklungsstörungen, einschließlich Entwicklungsverzögerungen und Sprachstörungen, festgestellt. Es wurde kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Impfstoffexposition und der Inzidenz von Krebs, Nahrungsmittelallergien, Autismus, motorischen Behinderungen oder neurologischen Störungen oder Anfallsleiden festgestellt.

Andere Erkrankungen, die bei exponierten Personen häufiger auftraten, waren Ohrinfektionen (IRR 6,63, CI 5,73–7,66), chronische Ohrinfektionen (IRR 5,67, KI 4,37–7,37), Anaphylaxie (IRR 8,88, KI 1,24–63,47) und Asthmaanfälle oder Bronchospasmen (IRR 6,30, KI 3,85–10,31). Die Impfstoffexposition war nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Ekzemen (IRR 1,06, CI 0,91–1,23), chronischen Ekzemen (IRR 0,94, CI 0,74–1,20) oder Erdnussallergien (IRR 6,80, CI 0,95–48,69) verbunden.

Nach multivariater Anpassung zeigte die Cox-Proportional-Hazards-Modellierung, dass die Exposition gegenüber Impfungen unabhängig mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer chronischen Erkrankung verbunden war (HR 2,54, CI 2,16–2,97), siehe Tabelle 3. Die Impfstoffexposition war unabhängig mit einem erhöhten Risiko für Asthma, Ekzeme, atopische und Autoimmunerkrankungen sowie neurologische Entwicklungsstörungen, einschließlich Entwicklungsverzögerungen und Sprachstörungen, verbunden. Weitere Variablen im Modell, die unabhängig mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer chronischen Erkrankung assoziiert waren, waren das männliche Geschlecht (HR 1,33, CI 1,26–1,41), die afroamerikanische Ethnie (HR 1,11, KI 1,04–1,18), niedriges Geburtsgewicht (HR 1,20, KI 1,01–1,42), sehr niedriges Geburtsgewicht (HR 1,48, KI 1,14–1,91) und Frühgeburt (HR 1,24, KI 1,09–1,41). Die Impfstoffexposition war nicht signifikant mit einem höheren Risiko für Krebs, Nahrungsmittelallergien, Autismus, motorische Behinderungen oder neurologische Störungen, Krampfanfälle oder psychische Störungen assoziiert. Für Hirnfunktionsstörungen, Diabetes, ADHS, Tics oder Verhaltens-, Lern-, intellektuelle oder andere psychische Behinderungen konnten keine Inzidenzratenverhältnisse und Hazard Ratios berechnet werden, da alle Fälle in der Gruppe auftraten, die der Impfung ausgesetzt war, und keine Fälle in der nicht exponierten Gruppe auftraten.

Die Impfstoffexposition war auch unabhängig mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung anderer Erkrankungen verbunden, darunter Ohrinfektionen (HR 7,00, CI 6,05–8,10), chronische Ohrinfektionen (HR 7,89, CI 6,08–10,24), Anaphylaxie (HR 5,64, KI 1,11–28,74), Asthmaanfällen oder Bronchospasmen (HR 5,82, KI 3,58–9,47) und

Ekzeme (HR 1,31, CI 1,13–1,52). Die Impfstoffexposition stand nicht im Zusammenhang mit chronischen Ekzemen (HR 1,26, CI 0,98–1,60) oder Erdnussallergien (HR 6,31, CI 0,88–45,37).

Die Zeit-bis-zum-Ereignis-Analyse zeigte, dass die Gesamtwahrscheinlichkeit, nach 10 Jahren Nachbeobachtungszeit frei von einer chronischen Erkrankung zu sein, in der Gruppe mit Impfstoffexposition bei 43 % und in der Gruppe ohne Impfstoffexposition bei 83 % lag (Log-Rank-Test, $p < 0,0001$), siehe Abbildung 1.

Während der Aufnahme in die Kohorte gab es sechs Todesfälle. Nach manueller Überprüfung der medizinischen Unterlagen, einschließlich der verfügbaren Sterbeurkunden, wurde als Todesursache ein komplizierter klinischer Verlauf seit der Geburt (2 exponierte, 1 nicht exponierte Person), eine Hirnverletzung (1 exponierte Person) und eine unbekannte Ursache (2 exponierte Personen) festgestellt.

Sensitivitätsanalysen

Da die mittlere Teilnahmezeit in der nicht exponierten Gruppe kürzer war, wurde eine Sensitivitätsanalyse zur Entwicklung einer chronischen Erkrankung für Probanden durchgeführt, die mindestens 1 Jahr, 3 Jahre und 5 Jahre am Gesundheitsplan teilgenommen hatten, wobei konsistente Ergebnisse erzielt wurden. Die Impfstoffexposition war mit einer höheren Inzidenz chronischer Erkrankungen bei Probanden verbunden, die mindestens 1 Jahr (IRR 2,75, CI 2,31–3,28), 3 Jahre (IRR 3,38, KI 2,67–4,30) und 5 Jahren (IRR 4,09, KI 2,84–5,90) sowie mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer chronischen Erkrankung bei Personen, die mindestens 1 Jahr (HR 2,84, KI 2,38–3,38), 3 Jahre (HR 3,48, KI 2,74–4,42) und 5 Jahren (HR 4,05, KI 2,82–5,83) eingeschrieben waren. Um das Potenzial für eine Verzerrung bei der Ermittlung von Probanden mit geringerer Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen zu berücksichtigen, führten wir eine Sensitivitätsanalyse durch, indem wir die oben genannten Analysen nur mit Probanden wiederholten, die während der Teilnahme mindestens einmal in Behandlung waren. Die Impfstoffexposition war bei Probanden mit mindestens einem Arztbesuch mit einer höheren Inzidenz chronischer Erkrankungen (IRR 1,83, CI 1,56–2,14) sowie einem höheren Risiko für die Entwicklung einer chronischen Erkrankung (HR 1,87, CI 1,60–2,19) verbunden.

Diskussion

Wichtigste Ergebnisse

Diese Studie ist eine umfassende Analyse, um festzustellen, ob die Exposition gegenüber Impfungen mit der Entwicklung einer langfristigen chronischen Erkrankung bei Kindern in Verbindung steht oder ob die Ergebnisse denen der nicht exponierten Kinder ähnlich oder überlegen sind. Wir konnten keinen statistischen Zusammenhang zwischen der Impfstoffexposition und Krebs, Nahrungsmittelallergien, Autismus, Anfallsleiden und bestimmten anderen Erkrankungen feststellen. Für bestimmte Erkrankungen, wie Diabetes und ADHS, konnten keine statistischen Vergleiche durchgeführt werden, da es in der nicht exponierten Gruppe keine Fälle gab. Trotzdem und entgegen unseren Erwartungen stellten wir fest, dass die Impfung unabhängig mit einer insgesamt 2,5-fachen Erhöhung der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer chronischen Erkrankung verbunden war, verglichen mit Kindern, die nicht geimpft wurden. Dieser Zusammenhang war in erster Linie auf ein erhöhtes Risiko für Asthma, Atopie, Ekzeme, Autoimmunerkrankungen und neurologische Entwicklungsstörungen zurückzuführen. Insgesamt deuten unsere Ergebnisse darauf hin, dass bei bestimmten Kindern die Impfung die Wahrscheinlichkeit erhöhen kann, eine chronische Erkrankung zu entwickeln, insbesondere eine dieser Störungen.

Interpretation und Vergleich mit früheren Studien

Impfstoffe haben dazu beigetragen, viele der bekämpften Infektionen und die damit verbundene Morbidität und Mortalität zu reduzieren, und gelten als wichtige Errungenschaft des letzten Jahrhunderts im Bereich der öffentlichen Gesundheit. [18]Der Impfplan der CDC hat sich von fünf Impfstoffen im Jahr 1994 auf 15 Impfstoffe im Jahr 2020 entwickelt. Trotz dieser Fortschritte gibt es nur wenige Daten, die die Auswirkungen von Impfungen auf die langfristigen Gesundheitsergebnisse bewerten, sei es positiv oder negativ, insbesondere bei immunbedingten Erkrankungen.

Aufgrund ethischer Richtlinien umfassen klinische Studien zu Impfstoffen vor und nach der Zulassung selten eine Vergleichsgruppe, die keiner Impfung ausgesetzt war. Diese Studien haben in der Regel auch einen kürzeren Sicherheitsüberprüfungszeitraum (< 30 Tage), was ihre Fähigkeit zur Bewertung langfristiger Ergebnisse einschränkt. Beobachtungsstudien können diese Datenlücken schließen, haben jedoch bislang zu widersprüchlichen Ergebnissen geführt. Einige Studien haben einen Zusammenhang zwischen Impfungen und einem erhöhten Risiko für Asthma, Atopie, Ekzeme, Autoimmunerkrankungen und neurologische Entwicklungsstörungen festgestellt, wie auch in dieser Studie.[13,14,19-28] Andere Studien haben keinen Zusammenhang festgestellt. [12,15,29-38] Eine häufige und wichtige Einschränkung dieser Arbeiten besteht darin, dass fast allen Studien eine wirklich nicht exponierte Vergleichsgruppe fehlt, wie sie in dieser Studie vorhanden ist, und daher in der Regel die Verabreichung

(geimpft) mit der Nichtverabreichung einer Impfung (ungeimpft) in einer Kohorte, die die meisten anderen Impfungen erhält (geimpft).

Beispielsweise wurde in einer Studie, die den Zusammenhang zwischen dem Impfstatus (eine oder mehrere Impfungen gegenüber keiner Impfung) und langfristigen Gesundheitsergebnissen bei Kindern untersuchen sollte, eine bevölkerungsbasierte Elternbefragung in Deutschland durchgeführt.[31] Obwohl diese Studie durch Auswahlverzerrungen und Erinnerungslücken der Eltern eingeschränkt war, fand sie keinen statistischen Zusammenhang zwischen Impfungen und Atopie, Ekzemen oder Asthma.[31]Die Messung der Impfungen beschränkte sich jedoch auf bestimmte Impfstoffe, und die sehr kleine nicht exponierte Gruppe könnte anderen Impfungen wie Varizellen, Rotaviren, Pneumokokken, Meningokokken, Influenza und/oder anderen ausgesetzt gewesen sein. Laut IOM (2013) gibt es nur wenige Studien, die den Impfplan oder Variationen davon und dessen Zusammenhang mit Gesundheitsergebnissen untersucht haben, und keine Studie hat die Unterschiede zwischen vollständig ungeimpften Populationen und vollständig oder teilweise geimpften Populationen verglichen.([10]) Unsere Studie ist unseres Wissens die erste, die mehrere klinische Ergebnisse über einen bestimmten Zeitraum zwischen geimpften (mit beliebigen Impfstoffen) und vollständig nicht exponierten Kindern in einem erfassten Kostenträgerumfeld vergleicht, wobei sie sich auf Diagnosen und den Impfstatus aus medizinischen Unterlagen stützt.

Die biologischen Mechanismen, die erklären, wie die Impfung bei bestimmten Personen das Gesundheitsrisiko erhöhen kann, sind unklar und gehen über den Rahmen dieser Studie hinaus, unterscheiden sich jedoch wahrscheinlich je nach Erkrankung, Impfstoff und Eigenschaften des Empfängers. Ein häufiges Thema in der Literatur ist, dass Impfungen eine genetische und/oder immunologische Anfälligkeit auslösen können. ([39]) ([40]) Impfstoffe zielen darauf ab, eine antigenspezifische Immunantwort zu stimulieren, jedoch gibt es erhebliche Wissenslücken hinsichtlich der komplexen immunologischen Mechanismen, die dabei eine Rolle spielen, und es wurden Bedenken hinsichtlich potenzieller unerwünschter oder unbeabsichtigter immunologischer Effekte bei anfälligen Empfängern geäußert.[41][42] Laut einem Bericht des IOM deuten epidemiologische und mechanistische Untersuchungen darauf hin, dass die meisten Personen, die eine unerwünschte Reaktion auf einen Impfstoff zeigen, aufgrund genetischer Varianten (in der menschlichen oder mikrobiomischen DNA), Umwelteinflüssen, Verhaltensweisen, intervenierenden Erkrankungen, Entwicklungsstadien oder anderen Faktoren bereits eine Prädisposition aufweisen.[43] Aus Sicht der Umweltexposition enthalten Impfstoffe neben Antigenen auch geringe Mengen an Konservierungsstoffen, Adjuvanzien, Zusatzstoffen und Rückständen aus dem Herstellungsprozess. [44] Diese Studie kann zwar nicht die Auswirkungen der Epigenetik oder einer bestimmten Impfstoffkomponente beschreiben, aber die nicht exponierte Gruppe war keinen Impfstoffkomponenten ausgesetzt, während die exponierte Gruppe einer oder mehreren Komponenten ausgesetzt war.

Die Epigenetik ist ein aufstrebendes Forschungsgebiet, das untersucht, wie die Umwelt die Genexpression beeinflussen kann, ohne dass es zu Veränderungen in der DNA-Gensequenz kommt. Forschungen haben gezeigt, dass die Epigenetik eine Rolle bei der Pathogenese vieler Krankheiten spielen kann, darunter Asthma, Atopie, Ekzeme, Autoimmunerkrankungen und neurologische Entwicklungsstörungen, obwohl die genauen Ursachen variieren und weitgehend unbekannt sind.[45-50] Genetisch bedingte individuelle Unterschiede in der Immunogenität und Reaktivität von Impfstoffen wurden nachgewiesen. [5152] Das Gebiet der Impfstoff-„Adversomik" steckt zwar noch in den Kinderschuhen, versucht jedoch, einen präzisionsmedizinischen Ansatz in die Impfpraxis zu integrieren, indem es fortschrittliche genomische, epigenetische und biostatistische Ansätze nutzt, um Personen, die für unerwünschte Impfstoffreaktionen anfällig sind, besser zu identifizieren und so unerwünschte Folgen zu verhindern oder zu minimieren.[5253] Dies ist wichtig, da Impfstoffe, wie die CDC betont, in der Regel präventiv an gesunde Personen verabreicht werden und aufgrund ihrer weit verbreiteten Anwendung jedes Sicherheitsproblem, auch wenn es selten auftritt, eine große Anzahl von Menschen betreffen kann. [54] Die Ergebnisse dieser Studie sind zwar vorläufig, deuten jedoch darauf hin, dass wir derzeit die Gruppe unterschätzen, die für unerwünschte Impfstoffwirkungen anfällig ist.

Wir haben ein sechsfach erhöhtes Risiko für Autoimmunerkrankungen in der Gruppe festgestellt, die Impfstoffen ausgesetzt war. Bestimmte Impfstoffe oder Adjuvanzien stehen im Verdacht, Autoimmunerkrankungen wie thrombozytopenische Purpura, rheumatoide Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Multiple Sklerose und Guillain-Barré-Syndrom zu verursachen.[10232455] Das Spektrum der Autoimmunität umfasst etwa 80 Erkrankungen, von denen die meisten als selten gelten, die jedoch zusammen eine geschätzte Prävalenz in der Bevölkerung von 4,5 % bis 9,4 % aufweisen.[5657] Während die pathogenen Mechanismen von Autoimmunerkrankungen insgesamt noch nicht gut verstanden sind, gilt dies umso mehr für Autoimmunfolgen nach Impfungen. Nach heutiger Auffassung lösen Umweltfaktoren bei genetisch anfälligen Personen Autoimmunität aus, wobei epigenetische Regulation eine Rolle spielt.[45] Als Mechanismen, durch die Impfstoffe zu Autoimmunreaktionen beitragen können, werden molekulare Mimikry (strukturelle Ähnlichkeit zwischen einem Impfstoffbestandteil und einem Selbstantigen) und Bystander-Aktivierung (mikrobielle Erreger aktivieren voraktivierte autoreaktive Immunzellen) vorgeschlagen. [40]

Einige Studien haben einen Zusammenhang zwischen Impfungen und atopischen Erkrankungen wie Asthma, Ekzemen und anderen Allergien festgestellt, andere hingegen nicht.[1213202228] Infektionen im Kindesalter scheinen einen signifikanten Schutz vor Atopie zu bieten, und es wurde vermutet, dass Impfungen bei genetisch anfälligen Personen zu Atopie beitragen können, indem sie ein Ungleichgewicht zwischen den beiden Klassen von T-Helferzellen (Th1 und Th2) hervorrufen. [58]

[59] Wir stellten ein mehr als vierfach erhöhtes Asthmarisiko und ein mehr als sechsfach erhöhtes Risiko für Asthmaanfälle bei denjenigen fest, die einer Impfung ausgesetzt waren. Dieses Ergebnis stimmt mit Odent et al. überein, die feststellten, dass die Verabreichung des DTP-Impfstoffs im Vergleich zu keiner Verabreichung mit einem erhöhten Asthmarisiko verbunden war (RR = 5,43; CI = 1,93–15,30).[20] In dieser Studie war mehr als die Hälfte der Gruppe, die keine DTP-Impfung erhalten hatte, anderen Impfstoffen ausgesetzt, und die Gruppe mit der niedrigsten Asthma-Prävalenz war keinem Impfstoff ausgesetzt (10,7 % in der DTP-Gruppe gegenüber 1,1 % in der Gruppe ohne Impfungen), obwohl die geringe Anzahl der letzteren statistische Vergleiche einschränkte.

Die meisten Studien zu Impfungen und Entwicklungsergebnissen untersuchten die Exposition gegenüber MMR[3536] oder Thimerosol[263760] und Autismus.[61] Diese Studien fanden in der Regel keinen Zusammenhang, was mit den Ergebnissen dieser Studie übereinstimmt, obwohl die Anzahl der Autismusfälle in dieser Studie gering war. Die wenigen Studien, die mögliche Zusammenhänge zwischen Impfungen und neurologischen Entwicklungsstörungen über Autismus hinaus untersuchen, verwendeten in der Regel einen kleinen Datensatz mit neuropsychiatrischen Untersuchungen im Alter von 7 bis 10 Jahren aus den 1990er Jahren, in denen alle Teilnehmer alle Impfungen des ersten Lebensjahres erhalten hatten.([38]) ([62]) Studien, die diesen Datensatz verwendeten, kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen.[3862] Eine kürzlich durchgeführte Pilotstudie unter Verwendung von Versicherungsdaten fand einen zeitlichen Zusammenhang zwischen Impfungen und dem Auftreten bestimmter neuropsychiatrischer Störungen. [27]

Während die Ursachen für den Anstieg der Entwicklungsstörungen bei Kindern von 9,5 % im Jahr 2009 auf 16,9 % [63] bislang kaum untersucht wurden, geht man derzeit von mehreren Faktoren aus, darunter das Immunsystem, das für eine normale Gehirnentwicklung unerlässlich ist und an der Pathogenese verschiedener neurologischer Entwicklungsstörungen beteiligt ist.[64-66]Die epigenetische Forschung untersucht die komplexe Beziehung zwischen der entwicklungsregulierten Genexpression und dem Zusammenspiel von pränatalen und kindlichen Umweltrisikofaktoren und Expositionen [47]sowie Faktoren wie dem sozioökonomischen Status, Frühgeburten und dem Geburtsgewicht [67].Eine Studie von Iqbal et al. fand keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Impfstoffantigene und neuropsychologischen Ergebnissen.[68] Eine kürzlich durchgeführte Studie untersuchte jedoch die Durchführbarkeit der Untersuchung von Nicht-Antigen-Impfstoffbestandteilen und stellte fest, dass von 34 Bestandteilen nur die Aluminiumexposition konsistent quantifiziert werden konnte, bewertete jedoch anschließend nicht die Auswirkungen von Aluminium auf klinisch bedeutsame Ergebnisse.[69] Wir fanden einen starken Zusammenhang zwischen der Impfstoffexposition (im Vergleich zu keiner Exposition) und der Entwicklung einer neurologischen Entwicklungsstörung (HR 5,84, CI 3,02-11,27), selbst nach Berücksichtigung von Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit, Geburtsgewicht, Frühgeburt und anderen Faktoren. Dieses erhöhte Risiko war in erster Linie auf Sprachstörungen

, Entwicklungsverzögerungen, Tics, ADHS sowie Verhaltens- und motorischen Behinderungen bedingt. Die Ätiologie dieses Zusammenhangs ist unklar, deutet jedoch darauf hin, dass Impfungen bei anfälligen Kindern als Umwelteinflussfaktor wirken können.

Stärken dieser Studie

Die größten Stärken dieser Studie sind, dass sie eine erfasste Population untersuchte, eine konsekutive Geburtskohorte einbezog, die Probanden nur während der Teilnahme an der Studie bewertete, sich bei der Diagnosestellung, der Erfassung von Arztbesuchen und verabreichten Impfungen ausschließlich auf medizinische Unterlagen stützte (im Gegensatz zu früheren Arbeiten, die sich häufig auf die Erinnerungen der Eltern und Umfragedaten stützten), eine vollständig unexponierte Kohorte hatte und Gruppierungen von Gesundheitszuständen verwendete, die Zusammenhänge aufzeigen können, die bei der individuellen Bewertung bestimmter Störungen (insbesondere wenn diese selten sind) nicht erkennbar sind.

Obwohl einige Ergebnisse unerwartet waren, stimmen andere mit den Schlussfolgerungen früherer systematischer Übersichtsarbeiten überein, darunter auch denen des IOM, wie beispielsweise der anerkannten kausalen Beziehung zwischen Impfung und Anaphylaxie, die wir beobachtet haben, oder der Ablehnung einer kausalen Beziehung zwischen Impfung und Krebs oder MMR-Impfung und Autismus. [4370] Dies trägt zur internen Validität der Ergebnisse dieser Studie bei.

Diese Studie minimierte auch das Risiko einer falschen Einstufung der Impfstoffexposition. Erstens haben Studien eine gute Übereinstimmung zwischen elektronischen Impf- und Gesundheitsakten und sowohl den Erinnerungen der Eltern als auch der manuellen Überprüfung der medizinischen Akten gezeigt, insbesondere bei Personen, die keinen Impfstoffen ausgesetzt waren. [7172] Zweitens enthielten die elektronischen Gesundheitsakten jedes Probanden Daten zur Verabreichung von Impfstoffen aus dem HFHS und dem staatlichen Impfregister, wodurch eine vollständige Erfassung der Impfungen gewährleistet war. In Michigan sind alle Anbieter verpflichtet, Impfungen innerhalb von 72 Stunden nach der Verabreichung an das staatliche Register zu melden. Nach unserem Kenntnisstand umfasst diese Studie die größte Kohorte von Kindern, die vollständig ungeimpft sind, wobei einige Probanden bis zu 18 Jahre lang beobachtet wurden.

Einschränkungen dieser Studie

Diese Studie hat Einschränkungen. Da es sich um eine retrospektive Studie handelt, können wir die Möglichkeit nicht identifizierter Störfaktoren nicht ausschließen. Diese Bedenken werden jedoch durch die Feststellung signifikanter Zusammenhänge zwischen Impfungen und bestimmten Ergebnissen mit einigen Hazard Ratios im Bereich des 2,5- bis 6-fachen Risikos gemildert. Uns fehlten Informationen

auf den sozioökonomischen Status oder potenziell relevante Faktoren nach der Geburt, wie Ernährung oder Lebensstil, aber wir haben mehrere wichtige Basis-Störfaktoren wie Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Gestationsalter und Geburtsgewicht berücksichtigt. Um das Potenzial für unkontrollierte Störfaktoren zu erkennen, empfiehlt die Literatur, Erkrankungen zu untersuchen, bei denen kein kausaler Zusammenhang mit Impfungen zu erwarten ist, also Kontrollergebnisse wie Verletzungen oder Krebs.[17] In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass wir keinen Zusammenhang zwischen Impfungen und Krebs festgestellt haben. Darüber hinaus stützten wir uns auf Diagnosecodes in Verwaltungsdaten, die in der epidemiologischen Forschung häufig verwendet werden, aber einige inhärente Einschränkungen aufweisen.

Nicht geimpfte Kinder nehmen insgesamt weniger Gesundheitsleistungen in Anspruch.[73] Vorsorgeuntersuchungen fallen mit dem Impfplan zusammen und bieten mehr Möglichkeiten für die Beurteilung und Diagnose bei denjenigen, die Impfungen erhalten, als bei nicht geimpften Kindern, was zu einer Verzerrung der Erhebungsergebnisse führen könnte. In dieser Studie hatten exponierte Kinder unabhängig davon, ob sie an einer chronischen Erkrankung litten, durchschnittlich 7 Arztbesuche pro Jahr. Nicht exponierte Kinder hatten durchschnittlich zwei Arztbesuche pro Jahr, aber durchschnittlich fast fünf Arztbesuche pro Jahr, wenn bei ihnen eine chronische Erkrankung diagnostiziert wurde. Dies zeigt wahrscheinlich, dass Eltern bei einer Erkrankung ihres Kindes medizinische Hilfe in Anspruch nahmen. Tatsächlich sind viele der in dieser Studie untersuchten Erkrankungen schwerwiegend und können nicht selbst behandelt werden, wie z. B. Asthma, Diabetes, Anaphylaxie oder Asthmaanfälle, die eine dringende medizinische Behandlung erfordern. Dennoch haben wir mehrere Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um den Einfluss der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen zu untersuchen, um die interne Validität dieser Studie zu verbessern und potenzielle Erhebungsfehler zu minimieren. Um sicherzustellen, dass die kürzere Nachbeobachtungsdauer der nicht exponierten Gruppe die Ergebnisse nicht beeinflusste, haben wir die Cox-Proportional-Hazards-Analyse für das chronische Gesundheits-Komposit-Ergebnis für diejenigen, die ein, drei und fünf Jahre lang in dem Plan waren, und für diejenigen, die mindestens einen Arztbesuch hatten, wiederholt, was Ergebnisse ergab, die mit den Gesamtergebnissen übereinstimmten. Der Zusammenhang zwischen Impfung und der Entwicklung einer chronischen Erkrankung war unabhängig von diesen Faktoren. Daher scheinen unsere Ergebnisse nicht auf eine unterschiedliche Inanspruchnahme von Gesundheitsressourcen zurückzuführen zu sein.

Unsere Studie untersuchte ausschließlich, ob Impfungen mit klinisch relevanten Ergebnissen in Verbindung stehen, also mit Erkrankungen, die derzeit zur steigenden Belastung durch chronische Gesundheitsprobleme bei Kindern beitragen. Wir haben den Einfluss zeitlicher Zusammenhänge, einzelner Impfstoffe oder der Anzahl der Impfungen nicht untersucht, was diese Untersuchung zwar einschränkt, aber auch das Potenzial für umgekehrte Kausalität minimiert.

Schlussfolgerung

In dieser Studie haben wir festgestellt, dass die Impfstoffexposition bei Kindern mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer chronischen Gesundheitsstörung verbunden war. Dieser Zusammenhang war in erster Linie auf ein erhöhtes Risiko für Asthma, Atopie, Ekzeme, Autoimmunerkrankungen und neurologische Entwicklungsstörungen zurückzuführen. Dies deutet darauf hin, dass bei bestimmten anfälligen Kindern die Impfstoffexposition die Wahrscheinlichkeit erhöhen kann, eine chronische Erkrankung zu entwickeln, insbesondere eine dieser Erkrankungen. Unsere vorläufigen Ergebnisse können keine Kausalität nachweisen und erfordern weitere Untersuchungen.

ABBILDUNGEN UND TABELLEN

Tabelle 1: Geburtsmerkmale und demografische Daten, aufgeschlüsselt nach Impfstoffexposition

Demografische Daten	Studienpopulation (n=18.468)	Keine Impfung (n=1.957)	Beliebiger Impfstoff (n=16.511)	P-Wert
Männlich	9.395 (51 %)	1.077 (55 %)	8.318 (50 %)	<0,001
Ethnie				<0,001
Weiß	6.858 (37 %)	900 (46 %)	5.958 (36 %)	
Afroamerikanisch	6.625 (36 %)	453 (23 %)	6.172 (37 %)	
Asiat	1.131 (6 %)	87 (4 %)	1.044 (6 %)	
Hispano	503 (3 %)	31 (2 %)	472 (3 %)	
Sonstige	3.351 (18 %)	486 (25 %)	2.865 (17 %)	
Geburtsgewicht				<0,001
Normal	17.701 (96 %)	1.907 (97 %)	15.794 (96 %)	
Niedrig	539 (3 %)	21 (1 %)	518 (3 %)	
Sehr niedrig	228 (1 %)	29 (2 %)	199 (1,2 %)	
Frühgeburt	1.063 (6 %)	34 (2 %)	1.029 (6 %)	<0,001
Atemnot bei der Geburt	685 (4 %)	26 (1 %)	659 (4 %)	<0,001
Geburtstrauma	200 (1 %)	4 (0 %)	196 (1 %)	<0,001
Impfungen 0				
1	1.958 (10,6 %)			
11	3.330 (18,0 %)			
21	7.476 (40,5 %)			
>30	4.981 (27,0 %)			
	724 (3,9 %)			

Definitionen: Geburtsgewicht (normal $\geq$ 2.500 g; niedriges Geburtsgewicht = weniger als 2.500 g; sehr niedriges Geburtsgewicht = weniger als 1.500 g)
Die Impfstoffexposition zum Zwecke des Vergleichs der Ausgangsmerkmale war die Verabreichung eines beliebigen Impfstoffs während der Teilnahme an dem Programm.

Tabelle 2: Inzidenz chronischer Erkrankungen, gestaffelt nach Impfstatus*

Ergebnis	Beliebige Impfstoffexposition N (Inzidenz pro 1.000.000 Patientenjahre)	Keine Impfstoffexposition N (Inzidenz pro 1.000.000 Patientenjahre)	IRR (95 % KI)	*P*
Chronische Erkrankung	4.732 (277,3)	160 (111,7)	2,48 (2,12–2,91)	<0,0001
Asthma	2.867 (145,6)	52 (35,6)	4,09 (3,11–5,38)	<0,0001
Atopische Erkrankung	946 (41,2)	23 (15,6)	2,64 (1,74–3,99)	<0,0001
Autoimmunerkrankung	201 (8,4)	2 (1,4)	6,16 (1,53–24,79)	0,01
Hirnfunktionsstörung	8 (0,3)	0 (0,0)	∞	
Krebs	169 (7,0)	13 (8,8)	0,79 (0,45–1,39)	0,42
Diabetes	42 (1,7)	0 (0,0)	∞	
Nahrungsmittelallergie	577 (24,3)	30 (20,5)	1,19 (0,82–1,71)	0
Psychische Störung	341 (15,9)	5 (4,5)	3,50 (1,45–8,46)	<0,01
Neuroentwicklungsstörung	1.029 (50,2)	9 (8,2)	6,15 (3,19–11,86)	<0,0001
ADHS	262 (12,1)	0 (0,0)	∞	
Autismus	23 (1,1)	1 (0,9)	1,16 (0,16–8,62)	0
Verhaltensstörung	165 (7,6)	0 (0,0)	∞	
Entwicklungsverzögerung	219 (10,1)	3 (2,7)	3,74 (1,20–11,68)	0
Lernbehinderung	65 (3,0)	0 (0,0)	∞	
Intellektuelle Behinderung	5 (0,2)	0 (0,0)	∞	
Sprachstörung	463 (21,8)	6 (5,4)	4,02 (1,80–9,00)	<0,001
Motorische Behinderung	150 (6,9)	2 (1,8)	3,83 (0,95–15,47)	0,06
Tics	46 (2,1)	0 (0,0)	∞	
Sonstige psychische Behinderung	9 (0,4)	0 (0,0)	∞	
Neurologische Störung	127 (5,2)	12 (8,1)	0,64 (0,35–1,16)	0
Anfallsleiden	319 (13,3)	12 (8,2)	1,63 (0,92–2,91)	0,09

* Die Inzidenzratenverhältnisse konnten für Hirnfunktionsstörungen, Diabetes, ADHS, Tics oder Verhaltens-, Lern-, intellektuelle oder andere psychische Behinderungen nicht berechnet werden, da alle Fälle in der Gruppe auftraten, die der Impfung ausgesetzt war, und keine Fälle in der nicht exponierten Gruppe auftraten.

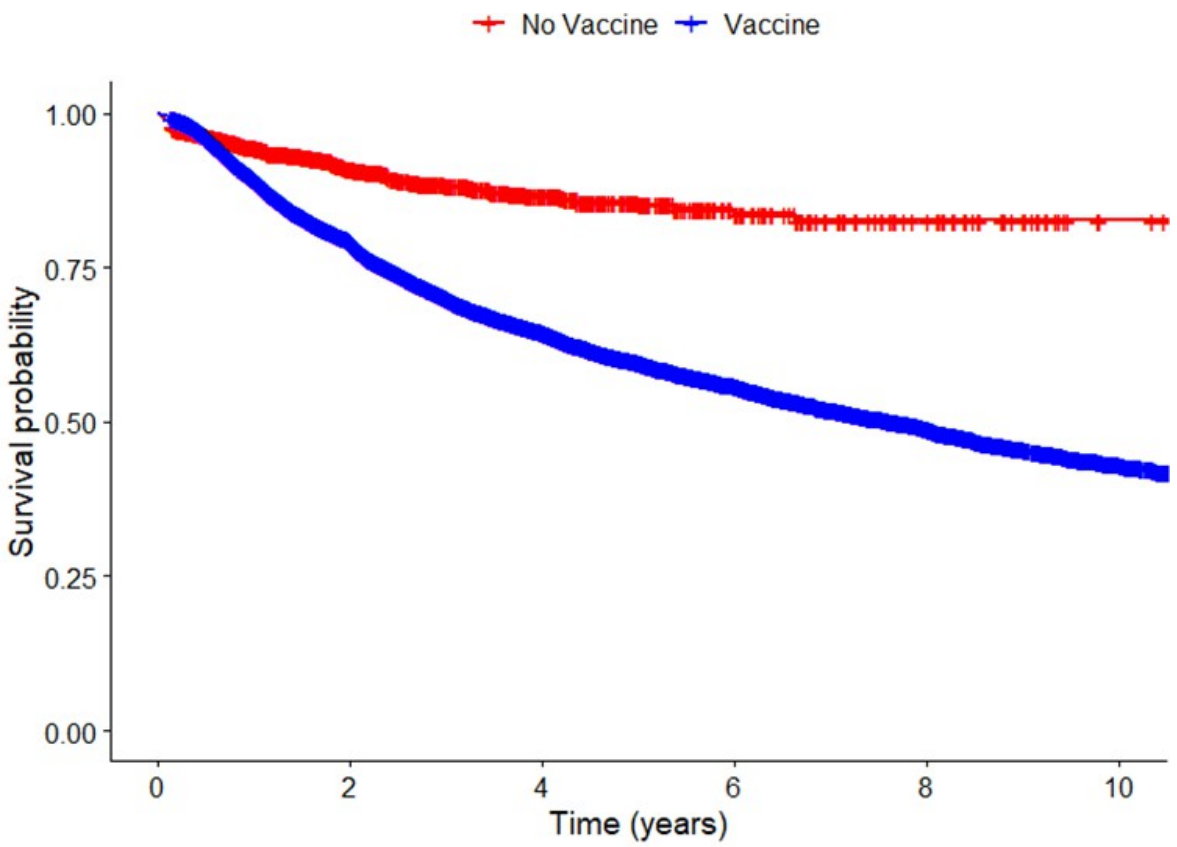
Tabelle 3. Cox-Proportional-Hazards-Regressionsanalyse für Impfstoffexposition und Entwicklung einer chronischen Erkrankung*

Ergebnis	Unbereinigtes HR (95 % KI)	*P*	Angepasste HR (95 % KI)	*P*
Chronische Erkrankung	2,59 (2,21–3,03)	<0,0001	2,54 (2,16–2,97)	<0,0001
Asthma	4,50 (3,42–5,93)	<0,0001	4,29 (3,26–5,65)	<0,0001
Atopische Erkrankung	3,11 (2,06–4,71)	<0,0001	3,03 (2,01–4,57)	<0,0001
Autoimmunerkrankung	6,12 (1,52–24,67)	0,01	5,96 (1,48–24,11)	0,02
Hirnfunktionsstörung	∞		∞	
Krebs	0,86 (0,49–1,52)	0,61	0,90 (0,51–1,59)	0,72
Diabetes	∞		∞	
Nahrungsmittelallergie	1,38 (0,96–2,00)	0,08	1,40 (0,97–2,02)	0,07
Psychische Störung	1,69 (0,70–4,09)	0	1,63 (0,69–3,82)	0,26
Neuroentwicklungsstörung	5,61 (2,91–10,82)	<0,0001	5,53 (2,91–10,51)	<0,0001
ADHS	∞		∞	
Autismus	1,01 (0,13–7,55)	0,99	0,62 (0,10–3,69)	0,60
Verhaltensbehinderung	∞		∞	
Entwicklungsverzögerung	3,87 (1,24–12,10)	0,02	3,28 (1,13–9,55)	0,03
Intellektuelle Behinderung	∞		∞	
Lernbehinderung	∞		∞	
Motorische Behinderung	3,33 (0,82–13,48)	0,09	2,92 (0,82–10,40)	0,10
Sprachstörung	4,84 (2,16–10,84)	0,0001	4,47 (2,05–9,74)	<0,001
Tics	∞		∞	
Sonstige psychische Behinderung	∞		∞	
Neurologische Störung	0,75 (0,41–1,36)	0,34	0,83 (0,46–1,51)	0
Anfallsleiden	2,01 (1,13–3,59)	0	1,66 (0,94–2,94)	0,08

HR angepasst für Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Geburtsgewicht, Atemnot bei der Geburt, Geburtstrauma und Frühgeburtlichkeit.

* Für Hirnfunktionsstörungen, Diabetes, ADHS, Tics oder Verhaltens-, Lern-, intellektuelle oder andere psychische Behinderungen konnten keine Hazard Ratios berechnet werden, da alle Fälle in der Gruppe auftraten, die der Impfung ausgesetzt war, und keine Fälle in der nicht exponierten Gruppe auftraten.

Abbildung 1. Kaplan-Meier-Kurve: 10-Jahres-Überlebensrate ohne chronische Erkrankungen nach Impfstoffexposition



Vaccine	1.00	0.79	0.65	0.56	0.49	0.43
No Vaccine	1.00	0.91	0.87	0.84	0.83	0.83

REFERENZEN

1. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamik von Adipositas und chronischen Gesundheitsproblemen bei Kindern und Jugendlichen. *JAMA* 2010;303(7):623-30. doi: 10.1001/jama.2010.104 [zuerst online veröffentlicht: 18.02.2010]
2. Bethell CD, Kogan MD, Strickland BB, et al. Ein nationales und bundesstaatliches Profil der wichtigsten Gesundheitsprobleme und der Qualität der Gesundheitsversorgung für Kinder in den USA: wesentliche Unterschiede bei der Versicherungsdeckung und Unterschiede zwischen den Bundesstaaten. *Acad Pediatr* 2011;11(3 Suppl):S22-33. doi: 10.1016/j.acap.2010.08.011 [zuerst online veröffentlicht: 21.05.2011]
3. Hinman AR, Orenstein WA, Schuchat A, et al. Durch Impfungen vermeidbare Krankheiten, Impfungen und MMWR – 1961–2011. *MMWR Suppl* 2011;60(4):49–57. [zuerst online veröffentlicht: 07.10.2011]
4. Schuster M, Eskola J, Duclos P, et al. Review of vaccine hesitancy: Rationale, remit and methods. *Vaccine* 2015;33(34):4157-60. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.035 [online veröffentlicht: 22.04.2015]
5. Hill HA, Elam-Evans LD, Yankey D, et al. Impfquote bei Kindern im Alter von 19 bis 35 Monaten – Vereinigte Staaten, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(40):1123-28. doi: 10.15585/mmwr.mm6740a4 [zuerst online veröffentlicht: 12.10.2018]
6. Chen RT, DeStefano F, Pless R, et al. Herausforderungen und Kontroversen bei der Impfstoffsicherheit. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(1):21-39, viii. [zuerst online veröffentlicht: 17.04.2001]
7. Saada A, Lieu TA, Morain SR, et al. Entscheidungen und Begründungen der Eltern für alternative Impfpläne: eine qualitative Studie. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54(3):236-43. doi: 10.1177/0009922814548838 [zuerst online veröffentlicht: 10.09.2014]
8. Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Einstellungen, Bedenken und Informationsquellen zum Thema Impfungen, berichtet von Eltern kleiner Kinder: Ergebnisse der HealthStyles-Umfrage 2009. *Pediatrics* 2011;127 Suppl 1:S92-9. doi: 10.1542/peds.2010-1722N [zuerst online veröffentlicht: 20.04.2011]
9. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Verstehen Eltern Impfungen? Eine nationale Telefonumfrage. *Pediatrics* 2000;106(5):1097-102. doi: 10.1542/peds.106.5.1097 [zuerst online veröffentlicht: 04.11.2000]
10. . Der Impfplan für Kinder und die Sicherheit von Impfungen: Bedenken der Interessengruppen, wissenschaftliche Erkenntnisse und zukünftige Studien. Washington (DC) 2013.
11. Chen R. Sicherheit von Impfstoffen. Philadelphia: WB Saunders 1999:1144-1163.
12. DeStefano F, Gu D, Kramarz P, et al. Impfungen im Kindesalter und Asthmarisiko. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):498-504. doi: 10.1097/00006454-200206000-00004 [zuerst online veröffentlicht: 17.08.2002]
13. McDonald KL, Huq SI, Lix LM, et al. Eine Verzögerung der Impfung gegen Diphtherie, Keuchhusten und Tetanus ist mit einem verringerten Risiko für Asthma im Kindesalter verbunden. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):626-31. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.034 [zuerst online veröffentlicht: 22.01.2008]
14. Hurwitz EL, Morgenstern H. Auswirkungen der Impfung gegen Diphtherie, Tetanus und Keuchhusten oder Tetanus auf Allergien und allergiebedingte Atemwegsbeschwerden bei Kindern und Jugendlichen in den Vereinigten Staaten. *J Manipulative Physiol Ther* 2000;23(2):81-90. [zuerst online veröffentlicht: 14.03.2000]
15. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. Eine randomisierte kontrollierte Studie zur Wirkung von Pertussis-Impfstoffen auf atopische Erkrankungen. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(8):734-8. doi: 10.1001/archpedi.152.8.734 [zuerst online veröffentlicht: 13.08.1998]
16. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Eine zunehmende Exposition gegenüber antikörperstimulierenden Proteinen und Polysacchariden in Impfstoffen ist nicht mit einem Risiko für Autismus verbunden. J *Pediatr* 2013;163(2):561-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.001 [zuerst online veröffentlicht: 03.04.2013]
17. Glanz JM, Newcomer SR, Jackson ML, et al. Weißbuch zur Untersuchung der Sicherheit des Impfplans für Kinder im Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2016;34 Suppl 1:A1-A29. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.082 [zuerst online veröffentlicht: 03.02.2016]
18. Centers for Disease C, Prevention. Zehn große Erfolge im Bereich der öffentlichen Gesundheit – Vereinigte Staaten, 1900–1999.
    MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1999;48(12):241-3. [online veröffentlicht: 29.04.1999]
19. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, et al. Ist die Impfung von Säuglingen ein Risikofaktor für Asthma oder Allergien im Kindesalter? *Epidemiology* 1997;8(6):678-80. doi: 10.1097/00001648-199710000-00011 [zuerst online veröffentlicht: 05.11.1997]

20. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis-Impfung und Asthma: Gibt es einen Zusammenhang? *JAMA* 1994;272(8):592-3. [zuerst online veröffentlicht: 24.08.1994]
21. Kiraly N, Koplin JJ, Crawford NW et al. Zeitpunkt der routinemäßigen Impfungen bei Säuglingen und Risiko für Nahrungsmittelallergien und Ekzeme im Alter von einem Jahr. *Allergy* 2016;71(4):541-9. doi: 10.1111/all.12830 [zuerst online veröffentlicht: 29.12.2015]
22. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, et al. Impfungen und allergische Erkrankungen: eine Geburtskohortenstudie. *Am J Public Health* 2004;94(6):985-9. doi: 10.2105/ajph.94.6.985 [zuerst online veröffentlicht: 14.07.2004]
23. Chen RT, Pless R, Destefano F. Epidemiologie von durch Impfungen ausgelösten Autoimmunreaktionen. *J Autoimmun* 2001;16(3):309-18. doi: 10.1006/jaut.2000.0491 [zuerst online veröffentlicht: 04.05.2001]
24. Karussis D, Petrou P. Das Spektrum der postvakzinalen entzündlichen demyelinisierenden Syndrome des Zentralnervensystems. *Autoimmun Rev* 2014;13(3):215-24. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.003 [Online-Erstveröffentlichung: 12.02.2014]
25. Miller E, Waight P, Farrington CP, et al. Idiopathische thrombozytopenische Purpura und MMR-Impfung. *Arch Dis Child* 2001;84(3):227-9. doi: 10.1136/adc.84.3.227 [online veröffentlicht: 24.02.2001]
26. Gallagher CM, Goodman MS. Hepatitis-B-Impfung männlicher Neugeborener und Autismusdiagnose, NHIS 1997-2002. *J Toxicol Environ Health A* 2010;73(24):1665-77. doi: 10.1080/15287394.2010.519317 [zuerst online veröffentlicht: 09.11.2010]
27. Leslie DL, Kobre RA, Richmand BJ, et al. Zeitlicher Zusammenhang zwischen bestimmten neuropsychiatrischen Störungen nach Impfungen bei Kindern und Jugendlichen: Eine Pilot-Fallkontrollstudie. *Front Psychiatry* 2017;8:3. doi: 10.3389/fpsyt.2017.00003 [online veröffentlicht: 06.02.2017]
28. Alm JS, Swartz J, Lilja G, et al. Atopie bei Kindern aus Familien mit anthroposophischem Lebensstil. *Lancet* 1999;353(9163):1485-8. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09344-1 [online veröffentlicht: 08.05.1999]
29. Mohrenschlager M, Haberl VM, Kramer U, et al. Frühe BCG- und Pertussis-Impfung und atopische Erkrankungen bei 5- bis 7-jährigen Vorschulkindern aus Augsburg, Deutschland: Ergebnisse der MIRIAM-Studie. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(1):5-9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00485.x [zuerst online veröffentlicht: 14.02.2007]
30. Matheson MC, Haydn Walters E, Burgess JA, et al. Impfungen im Kindesalter und atopische Erkrankungen im mittleren Alter – eine prospektive Kohortenstudie. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(2 Pt 1):301-6. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00950.x [veröffentlicht Online First: 17.12.2009]
31. Schmitz R, Poethko-Muller C, Reiter S, et al. Impfstatus und Gesundheit bei Kindern und Jugendlichen: Ergebnisse der Deutschen Gesundheitsbefragung und -untersuchung für Kinder und Jugendliche (KiGGS). *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(7):99-104. doi: 10.3238/arztebl.2011.0099 [veröffentlicht Online First: 18.03.2011]
32. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, et al. Das Risiko für systemischen Lupus erythematodes im Zusammenhang mit Impfstoffen: eine internationale Fall-Kontroll-Studie. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(6):1559-67. doi: 10.1002/art.38429 [veröffentlicht Online First: 05.03.2014]
33. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, et al. Impfungen im Kindesalter, Zeitpunkt der Impfung und Risiko für Typ-1-Diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001;108(6):E112. doi: 10.1542/peds.108.6.e112 [online veröffentlicht: 04.12.2001]
34. Baxter R, Bakshi N, Fireman B, et al. Kein Zusammenhang zwischen dem Guillain-Barré-Syndrom und Impfungen. *Clin Infect Dis* 2013;57(2):197-204. doi: 10.1093/cid/cit222 [zuerst online veröffentlicht: 13.04.2013]
35. Jain A, Marshall J, Buikema A, et al. Autismusvorkommen nach MMR-Impfstatus bei US-amerikanischen Kindern mit älteren Geschwistern mit und ohne Autismus. *JAMA* 2015;313(15):1534-40. doi: 10.1001/jama.2015.3077 [Online-Erstveröffentlichung: 22.04.2015]
36. DeStefano F, Bhasin TK, Thompson WW, et al. Alter bei der ersten Masern-Mumps-Röteln-Impfung bei Kindern mit Autismus und schulisch angepassten Kontrollpersonen: eine bevölkerungsbasierte Studie im Großraum Atlanta. *Pediatrics* 2004;113(2):259-66. doi: 10.1542/peds.113.2.259 [zuerst online veröffentlicht: 03.02.2004]
37. Price CS, Thompson WW, Goodson B, et al. Pränatale und Säuglingsbelastung durch Thimerosal aus Impfstoffen und Immunglobulinen und das Risiko von Autismus. *Pediatrics* 2010;126(4):656-64. doi: 10.1542/peds.2010-0309 [online veröffentlicht: 15.09.2010]

38. Barile JP, Kuperminc GP, Weintraub ES, et al. Thimerosal-Exposition in frühen Lebensjahren und neuropsychologische Ergebnisse 7–10 Jahre später. *J Pediatr Psychol* 2012;37(1):106-18. doi: 10.1093/jpepsy/jsr048 [zuerst online veröffentlicht: 26.07.2011]
39. Sibilia J, Maillefert JF. Impfung und rheumatoide Arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):575-6. doi: 10.1136/ard.61.7.575 [online veröffentlicht: 25.06.2002]
40. Vadala M, Poddighe D, Laurino C, et al. Impfungen und Autoimmunerkrankungen: Ist die Prävention von gesundheitsschädlichen Auswirkungen in Sicht? *EPMA J* 2017;8(3):295-311. doi: 10.1007/s13167-017-0101-y [zuerst online veröffentlicht: 13.10.2017]
41. Pulendran B, Ahmed R. Immunologische Mechanismen der Impfung. *Nat Immunol* 2011;12(6):509-17. [online veröffentlicht: 09.07.2011]
42. Kandasamy R, Voysey M, McQuaid F, et al. Nichtspezifische immunologische Auswirkungen ausgewählter routinemäßiger Impfungen im Kindesalter: systematische Überprüfung. *BMJ* 2016;355:i5225. doi: 10.1136/bmj.i5225 [zuerst online veröffentlicht: 16.10.2016]
43. . In: Stratton K, Ford A, Rusch E, et al., Hrsg. Nebenwirkungen von Impfstoffen: Evidenz und Kausalität. Washington (DC) 2011.
44. Offit PA, Jew RK. Auf die Bedenken der Eltern eingehen: Enthalten Impfstoffe schädliche Konservierungsstoffe, Adjuvanzien, Zusatzstoffe oder Rückstände? *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1394-7. doi: 10.1542/peds.112.6.1394 [online veröffentlicht: 05.12.2003]
45. Costenbader KH, Gay S, Alarcon-Riquelme ME, et al. Gene, epigenetische Regulation und Umweltfaktoren: Was ist für die Entstehung von Autoimmunerkrankungen am relevantesten? *Autoimmun Rev* 2012;11(8):604-9. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.022 [zuerst online veröffentlicht: 02.11.2011]
46. Gomez JL. Epigenetik bei Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(12):56. doi: 10.1007/s11882-019-0886-y [online veröffentlicht: 30.11.2019]
47. Millan MJ. Ein epigenetischer Rahmen für neurologische Entwicklungsstörungen: von der Pathogenese zur potenziellen Therapie. *Neuropharmacology* 2013;68:2-82. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.11.015 [zuerst online veröffentlicht: 19.12.2012]
48. Bollati V, Baccarelli A. Umwelt-Epigenetik. *Heredity (Edinb)* 2010;105(1):105-12. doi: 10.1038/hdy.2010.2 [Online-Erstveröffentlichung: 25.02.2010]
49. Kuriakose JS, Miller RL. Umwelt-Epigenetik und allergische Erkrankungen: aktuelle Fortschritte. *Clin Exp Allergy* 2010;40(11):1602-10. doi: 10.1111/j.1365-2222.2010.03599.x [veröffentlicht Online First: 20.08.2010]
50. Mervis JS, McGee JS. DNA-Methylierung und entzündliche Hauterkrankungen. *Arch Dermatol Res* 2019 doi: 10.1007/s00403-019-02005-9 [online veröffentlicht: 07.11.2019]
51. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Impfstoff-Immunogenetik: vom Krankenbett zum Labor zum Volk. *Vaccine* 2008;26(49):6183-8. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.06.057 [veröffentlicht Online First: 05.07.2008]
52. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Adversomics: das aufstrebende Gebiet der Immunogenetik von Impfstoff-Nebenwirkungen. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):431-2. doi: 10.1097/INF.0b013e3181a6a511 [zuerst online veröffentlicht: 28.04.2009]
53. Whitaker JA, Ovsyannikova IG, Poland GA. Adversomics: ein neues Paradigma für die Sicherheit und Entwicklung von Impfstoffen. *Expert Rev Vaccines* 2015;14(7):935-47. doi: 10.1586/14760584.2015.1038249 [online veröffentlicht: 06.05.2015]
54. Centers for Disease C. Epidemiologie und Prävention von durch Impfungen vermeidbaren Krankheiten [Verfügbar unter: https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html abgerufen am 25.10.2019 2019.
55. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Impfung und Autoimmunität – „Vakzinose": eine gefährliche Verbindung? *J Autoimmun* 2000;14(1):1-10. doi: 10.1006/jaut.1999.0346 [veröffentlicht Online First: 29.01.2000]
56. Hayter SM, Cook MC. Aktualisierte Bewertung der Prävalenz, des Spektrums und der Falldefinition von Autoimmunerkrankungen. *Autoimmun Rev* 2012;11(10):754-65. doi: 10.1016/j.autrev.2012.02.001 [zuerst online veröffentlicht: 06.03.2012]
57. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Aktuelle Erkenntnisse zur Epidemiologie von Autoimmunerkrankungen: verbesserte Prävalenzschätzungen und besseres Verständnis der Häufung von Erkrankungen. *J Autoimmun* 2009;33(3-4):197-207. doi: 10.1016/j.jaut.2009.09.008 [zuerst online veröffentlicht: 13.10.2009]

58. von Hertzen LC, Haahtela T. Könnte das Risiko für Asthma und Atopie durch einen Impfstoff gesenkt werden, der eine starke T-Helfer-Typ-1-Reaktion hervorruft? *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000;22(2):139-42. doi: 10.1165/ajrcmb.22.2.3753 [veröffentlicht Online First: 05.02.2000]
59. Strachan DP. Heuschnupfen, Hygiene und Haushaltsgröße. *BMJ* 1989;299(6710):1259-60. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259 [online veröffentlicht: 18.11.1989]
60. Verstraeten T, Davis RL, DeStefano F, et al. Sicherheit von thimerosalhaltigen Impfstoffen: eine zweiphasige Studie anhand computergestützter Datenbanken von Gesundheitsorganisationen. *Pediatrics* 2003;112(5):1039-48. [zuerst online veröffentlicht: 05.11.2003]
61. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Impfstoffe stehen nicht im Zusammenhang mit Autismus: eine evidenzbasierte Metaanalyse von Fall-Kontroll- und Kohortenstudien. *Vaccine* 2014;32(29):3623-9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.085 [zuerst online veröffentlicht: 13.05.2014]
62. Smith MJ, Woods CR. Die rechtzeitige Verabreichung von Impfstoffen im ersten Lebensjahr hat keine negativen Auswirkungen auf die neuropsychologischen Ergebnisse. *Pediatrics* 2010;125(6):1134-41. doi: 10.1542/peds.2009-2489 [zuerst online veröffentlicht: 26.05.2010]
63. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ, et al. Prävalenz und Trends von Entwicklungsstörungen bei Kindern in den Vereinigten Staaten: 2009-2017. *Pediatrics* 2019 doi: 10.1542/peds.2019-0811 [veröffentlicht Online First: 29.09.2019]
64. Verlaet AA, Noriega DB, Hermans N, et al. Ernährung, immunologische Mechanismen und immunologische Modulation durch Ernährung bei ADHS. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23(7):519-29. doi: 10.1007/s00787-014-0522-2 [online veröffentlicht: 05.02.2014]
65. Martino D, Zis P, Buttiglione M. Die Rolle von Immunmechanismen beim Tourette-Syndrom. *Brain Res* 2015;1617:126-43. doi: 10.1016/j.brainres.2014.04.027 [zuerst online veröffentlicht: 23.05.2014]
66. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M, et al. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10(11):643-60. doi: 10.1038/nrneurol.2014.187 [veröffentlicht Online First: 15.10.2014]
67. Vereinigte Staaten. Umweltschutzbehörde. Amerikas Kinder und die Umwelt. Dritte Auflage. Hrsg. Washington, D.C.: Umweltschutzbehörde der Vereinigten Staaten 2013.
68. Iqbal S, Barile JP, Thompson WW, et al. Anzahl der Antigene in Impfstoffen für Kleinkinder und neuropsychologische Ergebnisse im Alter von 7 bis 10 Jahren. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(12):1263-70. doi: 10.1002/pds.3482 [zuerst online veröffentlicht: 13.07.2013]
69. Glanz JM, Newcomer SR, Daley MF, et al. Kumulative und episodische Aluminiumexposition durch Impfstoffe in einer bevölkerungsbasierten Kohorte von Kleinkindern. *Vaccine* 2015;33(48):6736-44. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.076 [zuerst online veröffentlicht: 01.11.2015]
70. Maglione MA, Das L, Raaen L, et al. Sicherheit von Impfstoffen, die für die routinemäßige Immunisierung von Kindern in den USA verwendet werden: eine systematische Übersicht. *Pediatrics* 2014;134(2):325-37. doi: 10.1542/peds.2014-1079 [zuerst online veröffentlicht: 03.08.2014]
71. Mullooly J, Drew L, DeStefano F, et al. Qualität der HMO-Impfstoffdatenbanken, die zur Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen für Kinder verwendet werden. Vaccine Safety DataLink Team. *Am J Epidemiol* 1999;149(2):186-94. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009785 [zuerst online veröffentlicht: 28.01.1999]
72. Daley MF, Shoup JA, Newcomer SR, et al. Bewertung potenzieller Verzerrungen durch Störfaktoren und Fehlklassifikationen bei der Untersuchung der Sicherheit des Impfplans für Kinder. *Acad Pediatr* 2018;18(7):754-62. doi: 10.1016/j.acap.2018.03.007 [zuerst online veröffentlicht: 01.04.2018]
73. Wei F, Mullooly JP, Goodman M, et al. Identifizierung und Merkmale von Impfgegnern. *BMC Pediatr* 2009;9:18. doi: 10.1186/1471-2431-9-18 [zuerst online veröffentlicht: 06.03.2009]