

**Wissenschaftliche Evidenz für den Einfluss von  
Impfungen auf die Inzidenz von malignen  
Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter**

eingereicht von

**Paul Ernst Fink**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt am

**Institut / Klinik für pädiatrische Hämato-Onkologie**

unter der Anleitung von

Ass.-Prof. PD Dr. Volker Strenger

und

Dr. Daniela Sperl

Graz, am 02.02.2016

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, am 02.02.2016*

*Paul Fink eh*

## **Danksagungen**

Bedanken möchte ich mich sehr herzlich bei meinem besonders hilfsbereiten, geduldigen und sanftmütigen Diplomarbeitbetreuer Ass.-Prof. PD Dr. Volker Strenger, der mir jederzeit mit seinen Tipps und Verbesserungsvorschlägen hilfreich zur Seite gestanden ist. Er war es auch, der in mir das Interesse für diese Thematik geweckt hat.

Ebenso möchte ich mich aufrichtig bei meiner Frau Debora und Tochter Tabea bedanken, die mich bei der Erstellung meiner Diplomarbeit nicht nur mit Ermutigungen sondern auch mit Köstlichkeiten liebevoll versorgten.

Meinen Eltern, Dorothea und Peter Fink, möchte ich einen großen Dank für ihre finanzielle, emotionale und ermutigende Unterstützung während meines gesamten Studiums aussprechen.

Meinem Herrn und Retter Jesus Christus, den ich im Laufe meines Studiums durch die Bibel kennenlernen durfte, gebührt abschließend mein größter Dank, denn an Gottes Segen ist bekanntlich alles gelegen.

## Zusammenfassung

Die Debatte über frühkindliche Impfungen wird oftmals sehr kontroversiell geführt. Im Internet finden sich einschlägige Internetseiten, die vor den vermeintlichen Nebenwirkungen frühkindlicher Impfungen warnen und unter anderem darauf hinweisen, dass diese langfristig das Immunsystem schwächen und in weiterer Folge sogar zu malignen Erkrankungen führen können. Unsere Diplomarbeit, in Form einer Literaturzusammenfassung, soll einen wissenschaftlich fundierten Überblick über den aktuellen Stand der Forschung bezüglich frühkindlicher Impfungen und deren Zusammenhang mit malignen Erkrankungen liefern. Dafür durchsuchten wir die Metadatenbank „Pubmed“ mit den Suchbegriffen „vaccination cancer“. Als Ergebnis unserer Recherchen können wir auf den eher protektiven Effekt frühkindlicher Impfungen gegenüber Krebserkrankungen hinweisen (8 von 11 Publikationen wiesen auf einen möglichen protektiven Mechanismus, 3 Publikationen wiesen auf einen signifikant protektiven Mechanismus hin). Wir fanden heraus, dass der Forschungsschwerpunkt in dieser Frage bisher auf dem Zusammenhang zwischen frühkindlicher Impfungen und Leukämien lag. Der Impfung gegen Haemophilus Typ B wird die bedeutendste Rolle in der Prävention von Leukämien zugeschrieben (4 Publikationen weisen darauf hin). Unsere Diplomarbeit soll eine Hilfestellung für verunsicherte Eltern sein und auf mögliche weitere Forschungsschwerpunkte hinweisen, die den möglichen protektiven Zusammenhang zwischen Impfungen und Krebserkrankungen weiter untersuchen und den möglichen protektiven Mechanismus der Haemophilus Typ B Impfung in Bezug auf Leukämien weiter erforschen.

## **Abstract**

The public discussion on early childhood vaccinations is quite controversial. Some say early childhood vaccinations may have serious side effects including cancerous diseases, such as leukaemia. In our thesis we worked out a scientific approach to the question, "Are there connections between early childhood vaccinations and cancers?" For this purpose we searched "Pubmed" for every scientific publication on the issue by using the keywords "vaccination" and "cancer", in order to determine the state of knowledge by investigating and summarizing the relevant publications. In our summary of the literature we come to the conclusion that early childhood vaccinations may even prevent development of cancers, as eight of eleven publications claim, whereas only three achieve significant statistical results. Four publications argue that haemophilus type b vaccination seems to be protective in connection with leukaemia. More research is needed to confirm these theories.

# Inhalt

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract .....	iv
Glossar und Abkürzungen .....	vii
Abbildungsverzeichnis .....	viii
Tabellenverzeichnis .....	ix
1 Einleitung .....	1
1.1 Onkologie .....	1
1.1.1 Grundlagen der pädiatrischen Onkologie .....	1
1.1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.1.2 Pathogenese/Ätiologie .....	2
1.1.1.2.1 Umweltfaktoren .....	2
1.1.1.2.2 Infektionen .....	2
1.1.1.2.3 Molekulargenetik .....	3
1.1.2 Leukämien .....	5
1.1.2.1 Akute lymphoblastische Leukämie (ALL) .....	6
1.1.2.2 Die Rolle von Infektionen in der Entstehung der ALL .....	8
1.1.2.2.1 Population Mixing Hypothese (Kinlen 1988) .....	9
1.1.2.2.2 Delayed Infection Hypothese (Greaves 2006) .....	10
1.1.2.2.3 Haemophilus Influenza Typ B .....	11
1.1.3 Impfungen .....	12
1.1.3.1 Impfstoffe .....	14
1.1.3.2 Impfgeschichte - Vergangenheit bis Gegenwart .....	15
1.1.3.3 Impfstoffadjuvantien .....	16
1.1.3.4 Impfplan .....	17
1.1.3.5 Nebenwirkungen und Komplikationen von Impfungen .....	21
1.1.3.6 Kontraindikationen gegen Impfungen .....	22
1.1.3.7 Impfungen und das Risiko an ALL zu erkranken .....	23
1.1.3.8 Impfungen in der Krebsprävention .....	24
2 Material und Methoden .....	25
3 Ergebnisse – Resultate .....	26

3.1	Die analysierten Studien .....	26
3.2	Zusammenfassung der Studienergebnisse.....	30
3.2.1	Zusammenfassungen der einzelnen Studien.....	34
3.3	Impfungen im Gesellschaftlichen Diskurs .....	38
4	Diskussion.....	40
5	Literaturverzeichnis .....	43

## Glossar und Abkürzungen

ALL	Akute Lymphatische Leukämie
AML	Akute Myeloische Leukämie
FSME	Frühsommermeningoenzephalitis
Hep B	Hepatitis B
Hep A	Hepatitis A
HIB	Haemophilus Influenza Typ B
HIV	Humane Immundefizienz Virus
HPV	Humane Papillomaviren
Mo	Monat
MS	Multiple Sklerose
PNC	Pneumokokken
WHO	World Health Organisation
ZNS	Zentralnervensystem

## **Abbildungsverzeichnis**

Diagramm 1: 10 Fall-kontrollierte Studien .....	32
Diagramm 2: 11 Publikationen .....	32
Diagramm 3: Literaturstellen, die auf einen protektiven Effekt von Impfungen hindeuten.....	33
Diagramm 4: 12 Literaturstellen betreffend Impfungen und malignen Erkrankungen .....	33
Diagramm 5: Ergebnisse unsererer Google-Recherche.....	39

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Österreichischer Impfplan .....	20
Tabelle 2: unsere analysierten Studien .....	27
Tabelle 3: unsere analysierten Studien .....	28
Tabelle 4: unsere analysierten Studien .....	29

# **1 Einleitung**

## **1.1 Onkologie**

### **1.1.1 Grundlagen der pädiatrischen Onkologie**

Etwa 0,5 % aller Krebsfälle, die in Deutschland pro Jahr neu diagnostiziert werden, betreffen das Kindesalter. Das bedeutet, dass pro Jahr etwa 1 800 Kinder unter 15 Jahren mit einer Krebskrankheit erfasst und an das Kinderkrebsregister in Mainz gemeldet werden. Krebs ist nach den Unfällen die häufigste Todesursache von Kindern jenseits des 1.Lebensjahres. Gegenüber Krebserkrankungen im Erwachsenenalter bestehen erhebliche Unterschiede hinsichtlich Art, Häufigkeit, Behandlungskonzepten und Prognose. Bei Kindern treten vor allem akute Leukämien (akute lymphatische Leukämie (ALL); akute myeloische Leukämie, (AML)), Hirntumore und Sarkome auf, während im Erwachsenenalter Karzinome und chronische Leukämien das Bild beherrschen. Nahezu alle erkrankten Kinder werden im Rahmen von multizentrischen international anerkannten Therapieoptimierungsprotokollen behandelt. Dadurch haben sich in den letzten 3 Jahrzehnten die Behandlungschancen der Kinder deutlich gebessert und die Überlebenschancen 15 Jahre nach Diagnose ist allgemein auf 76 % angestiegen.<sup>1</sup>

#### **1.1.1.1 Epidemiologie**

In Deutschland erkrankten im Jahre 2003 nach den Daten des Mainzer Kinderkrebsregisters 13,9/100 000 Kinder unter 15 Jahren an Krebs; das sind 1670 Kinder. Das Register zeigt zwischen 1982 und 1990 einen Anstieg der Zahl der gemeldeten PatientInnen mit ZNS- Tumoren, der aber auf eine Verbesserung der Erfassung zurückzuführen ist, da lange Zeit ein wesentlicher Teil dieser Kinder nicht in fachspezifischen pädiatrisch- onkologischen Zentren betreut wurde. Epidemiologische Untersuchungen können zur Klärung der Ursache von Krebserkrankungen beitragen. Die für viele Eltern quälende Frage „Warum hat mein Kind Krebs?“ muss allerdings fast immer unbeantwortet bleiben. Wahrscheinlich entstehen die meisten Malignome durch eine Kombination von genetischen Anlagen und Umweltfaktoren also multifaktoriell.<sup>1</sup>

### **1.1.1.2 Pathogenese/Ätiologie**

#### **1.1.1.2.1 Umweltfaktoren.**

Dass ionisierende Bestrahlung auch bei Kindern die Entstehung einer Krebserkrankung verursachen kann, weiß man seit den Atombombenabwürfen in Japan. Die Häufigkeit der Leukämien korrelierte linear mit der Strahlendosis, während das Alter bei der Exposition die Latenzzeit bis zum Auftreten und die Art der Krankheit beeinflusste. Zweifelsfrei belegt ist die Rolle der Ultraviolettstrahlung bei der Entstehung von Melanomen; eine größere Zahl von Sonnenbränden im Kindesalter erhöht das Risiko im Laufe des Lebens an einem malignen Melanom zu erkranken. Bestimmte Medikamente können Krebserkrankungen bei Kindern erzeugen. Die Gabe von immunsuppressiven Medikamenten besonders nach Organtransplantationen geht mit einer erhöhten Rate von malignen Non-Hodgkin-Lymphomen einher. Epidemiologische Studien ergaben einen Anhalt dafür, dass die Belastung von Müttern in der präkonzeptionellen Phase und während der Schwangerschaft mit Farben und Lacken mit einem erhöhten Risiko des Kindes für eine Erkrankung an einer ALL einhergeht.<sup>2</sup> Manche Viren sind mit Krebserkrankungen im Erwachsenenalter vergesellschaftet. Was das Kindesalter angeht, ist bisher nur für das Epstein-Barr-Virus belegt, dass es bei der Entstehung von Tumoren bei Kindern eine Rolle spielt. Dies gilt für das afrikanische Burkitt-Lymphom, das zu 95 % mit diesem Virus infiziert ist. Wie später noch beschrieben wird, gibt es jedoch Hinweise dafür, dass Haemophilus Influenza Typ B Infektionen in der frühen Kindheit mit einem erhöhten Risiko an ALL zu erkranken assoziiert sind.<sup>3</sup>

#### **1.1.1.2.2 Infektionen**

Wie bereits erwähnt spielen Infektionen eine bedeutende Rolle in der Entstehung von Krebs. Anhand einiger Studien wollen wir uns etwas genauer mit Leberkrebs beschäftigen und den Zusammenhang zwischen Hepatitis B Infektionen und dem Auftreten von Leberkrebs betrachten. Leberkrebs gehört zu den 3 häufigsten tödlichen Tumorerkrankungen weltweit (Ferlay et al., 2010.). Hepatitis B Infektionen sind zum größten Teil verantwortlich für die Leberkrebsfälle in Korea (Cheon et al., 2004). Seit 1982 gibt es eine Impfung gegen Hepatitis B und seit 1995 gibt es in Korea ein nationales Impfprogramm für alle Neugeborenen gegen

Hepatitis B. In den Jahren 1991-1994 starben in Korea von 149 438 930 unter 20-Jährigen 146 an Leberkrebs. Im Zeitraum 2003-2006 starben von 126 111 872 unter 20-Jährigen nur mehr 36 an Leberkrebs.<sup>4</sup>

Studien von Taiwan, die Daten aus dem nationalen Krebsregister in Taiwan zusammenfassten und die Geburtskohorte vor dem nationalen Impfprogramm zum Schutz vor Hepatitis B (Hep B) mit der Geburtskohorte nach dem nationalen Impfprogramm miteinander verglichen, beschreiben die Effektivität der HBV Impfung an Kleinkindern und die signifikante Reduktion an Neuerkrankungen und an Sterbefällen in der geimpften Kohorte im Vergleich zur nicht geimpften Kohorte.<sup>5</sup> Aus der geimpften Kohorte erkrankten aus 37 709 304 Personen im Alter zwischen 6 und 19 Jahren 64 an Leberkrebs. Aus der nicht geimpften Kohorte erkrankten aus 78 496 406 Personen 444 an Leberkrebs. Dies zeigt auf eindrucksvolle Weise die Bedeutung der Hep B Impfung in der Prävention von Leberkrebs. Und umgekehrt zeigt diese Studie sehr deutlich den Zusammenhang zwischen Hep B Infektionen und Leberkrebs.

Zu gleichen Schlüssen kam eine Studie betreffend Alaska.<sup>6</sup> In Alaska wohnende Menschen leiden häufiger als in allen anderen Bundesstaaten in den USA an akuten und chronischen Hepatitis B Infektionen und an Leberkrebs. Eine Studie untersuchte 25 Jahre nach dem Start des Alaska weiten Impfprogramms an Neugeborenen zum Schutz vor Hepatitis B die Auswirkungen dieses Impfprogramms. Im Jahr 1984 startete dieses Impfprogramm in ganz Alaska. Die Inzidenz von akuten Hepatitis B Infektionen bei Personen unter 20 Jahren betrug 1981-1982 19/100 000. 1993-1994 betrug die Inzidenz von Hepatitis B Infektionen bei den unter 20-Jährigen 0/100 000. Seit 1992 wurde bei Kindern keine akute Hepatitis B Infektion mehr dokumentiert. Die Inzidenz von hepatozellulärem Karzinom bei den unter 20-Jährigen betrug im Zeitraum von 1984-1988 3/100 000 und in den Jahren 1995-1999 0/100 000. Seit 1999 ist kein Fall von hepatozellulärem Karzinom mehr dokumentiert.

### **1.1.1.2.3 Molekulargenetik**

Man geht heute davon aus, dass sich Krebserkrankungen in einem dynamischen Prozess aus einer einzelnen, undifferenzierten Vorläuferzelle entwickeln. Diese Vorstellung wird als Theorie der „klonalen Evolution“ bezeichnet. Diese Theorie versucht die Vorgänge zu beschreiben und zu verstehen, die bei der Teilung,

Wachstum und Differenzierung von Zellen ablaufen. Im menschlichen Organismus werden pro Minute 200 Millionen Zellen gebildet und erneuert; Störungen, die bei diesen Prozessen auftreten, werden meist kompensiert. Gelingt die Kompensation oder der kontrollierte Zelltod nicht, kann es auch zu einer Entartung mit der Folge einer Krebserkrankung kommen. Die meisten Malignome bei Kindern treten sporadisch auf. In etwa 10-15 % der Fälle liegt eine familiäre Assoziation mit Krebserkrankungen oder aber eine genetische oder angeborene Krankheit vor, die bekanntermaßen mit einer höheren Rate an Krebserkrankungen einhergeht. Auch die erworbenen, nicht familiären Leukämien und soliden Tumoren weisen genetische Veränderungen auf. Im Fall der ALL zeigen Studien an identischen Zwillingen, Nachuntersuchungen von Blutproben aus der Neugeborenenzeit und systematische prospektive Untersuchungen von Nabelschnurblut, dass chromosomale Translokationen in utero erworben werden und den ersten Schritt zu einer leukämischen Entartung darstellen können. Darüber hinaus müssen postnatal jedoch weitere genetische Veränderungen erfolgen, die dann zu einer offenen Leukämie führen.<sup>7</sup>

### 1.1.2 Leukämien

Leukämien sind maligne Erkrankungen des hämatopoetischen Systems einschließlich der Lymphopoese. Grundsätzlich wird zwischen akuten und chronischen Formen unterschieden. Die Art der entarteten Zellen führt zur Einteilung in lymphatische und myeloische Leukämien. Leukämien sind die häufigsten Krebserkrankungen im Kindesalter. In den Vereinigten Staaten von Amerika sind 31 % der krebserkrankten Kinder von Leukämie betroffen. Etwa 3 250 Kinder erkranken jährlich in den USA neu an Leukämie. Beachtliche Durchbrüche in der Behandlung von Leukämien haben die Überlebensrate dieser Erkrankungsgruppe auf über 80 % gesteigert.<sup>8</sup> In Deutschland erkranken jährlich 3,7/100 000 Kinder unter 15 Jahren an einer akuten lymphoblastischen Leukämie und 0,7/100 000 Kinder an einer akuten myeloischen Leukämie. Allen Leukämien gemeinsam ist die klonale Proliferation und Transformation hämatopoetischer Zellen.<sup>9</sup>

Bei einer Leukämie kommt es zu einer unkontrollierten Vermehrung der weißen Blutkörperchen und deren Vorläuferzellen. Statt reifer „normaler“ Abwehrzellen werden in großer, unkontrollierter Zahl unreife, nicht funktionstüchtige Zellen gebildet, sogenannte Blasten. Diese Leukämiezellen zirkulieren im Blut des/r PatientInnen und breiten sich im Körper aus - mit vielfältigen Folgen für den Organismus. Durch die Überproduktion an leukämischen Zellen wird die normale Blutbildung im Knochenmark zunehmend verdrängt und gestört. Rote Blutkörperchen, Blutplättchen und gesunde weiße Blutkörperchen werden nicht mehr im erforderlichen Ausmaß gebildet. Aber auch in der Milz, der Leber, den Lymphknoten und dem zentralen Nervensystem können sich Leukämiezellen einlagern und zu Funktionsstörungen und auch zu morphologischen Veränderungen führen. Da die Krankheitserscheinungen letztlich den gesamten Organismus betreffen, werden Leukämien auch als sogenannte Systemerkrankungen bezeichnet.

Abhängig vom zeitlichen Verlauf unterscheidet man akute und chronische Leukämien. Eine chronische Leukämie schreitet über Jahre hinweg langsam voran. Betroffen sind überwiegend ältere Menschen. Akute Leukämien hingegen entwickeln sich rasch. Bleibt eine Behandlung aus, können sie innerhalb von

wenigen Monaten oder Jahren auch zum Tod führen. Es gibt verschiedene Untergruppen von weißen Blutkörperchen. Diese unterscheiden sich nicht nur in ihrer Morphologie, sondern erfüllen auch unterschiedliche Aufgaben. Ausgehend davon, in welcher Leukozyten-Untergruppe die fehlerhaften, entarteten leukämischen Zellen ihren Ursprung nehmen, werden die akuten Leukämien in zwei Gruppen eingeteilt:

Bei der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) sind die Lymphozyten und ihre Vorläuferzellen betroffen.

Bei der akuten myeloischen Leukämie (AML) sind die Zellen der sogenannten myeloischen Reihe betroffen, aus der etwa die Granulozyten und die Monozyten hervorgehen.

Durch Spezialuntersuchungen lassen sich sowohl die akute lymphatische Leukämie als auch die akute myeloische Leukämie noch weiter unterteilen.

An einer akuten myeloischen Leukämie mit ihren Unterformen erkranken vorwiegend Erwachsene (zu etwa 80 %). Etwa die Hälfte der PatientInnen ist dabei über 60 Jahre alt. Bei Kindern und Jugendlichen tritt die AML zwar ebenfalls auf, aber viel seltener als dies bei Erwachsenen der Fall ist. Über 90 % der akuten Leukämien in dieser Altersgruppe sind akute lymphatische Leukämien.<sup>10</sup>

### **1.1.2.1 Akute lymphoblastische Leukämie (ALL)**

Wie bereits erwähnt handelt es sich bei der ALL um eine Gruppe von malignen Erkrankungen des lymphatischen Systems, die sich im Knochenmark, im peripheren lymphatischen Gewebe und auch in allen anderen Geweben manifestieren können. In Deutschland erkranken wie auch in anderen Ländern der Welt, jährlich etwa 3,7/100 000 Kinder unter 15 Jahren an einer akuten lymphoblastischen Leukämie. Die ALL tritt am häufigsten in der Altersgruppe zwischen 1 und 5 Jahren auf.<sup>9</sup>

Akute lymphatische Leukämie wird als Krankheit sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern beobachtet, am signifikant häufigsten tritt die Erkrankung jedoch bei 2- 5-Jährigen auf. Die Überlebensrate der pädiatrischen akuten Lymphatischen Leukämie hat sich aufgrund bedeutender pharmakologischer und therapeutischer Fortschritte auf etwa 90 % verbessert. Während die meisten Kinder geheilt werden

können, sieht die Prognose für Jugendliche und Erwachsene bedeutend schlechter aus.<sup>11</sup>

Etwa 6 000 (3 400 männliche, 2 600 weibliche) Neuerkrankungen an akuter lymphatischer Leukämie werden jährlich in den Vereinigten Staaten von Amerika diagnostiziert.<sup>12</sup> Etwa 60 % dieser PatientInnen sind unter 20 Jahre alt.<sup>13</sup>

Akute lymphatische Leukämie entsteht wie Krebs im Allgemeinen infolge eines multifaktoriellen Krankheitsgeschehens aufgrund endogener genetischer Prädispositionen und exogener Umwelteinflüsse.<sup>11</sup> Genetische Faktoren können einen ursächlichen Einfluss auf das Entstehen einer ALL haben. Das zeigt sich auch darin, dass monozygote Zwillinge eines an ALL erkrankten Kindes wesentlich häufiger an Leukämie erkranken als andere Geschwister eines leukämieerkrankten Kindes.<sup>9</sup> Die medizinische Herausforderung besteht darin jene relevanten Genloci und Umwelteinflüsse zu benennen, welche offensichtlich die Entstehung einer akuten lymphatischen Leukämie bedingen. Beispielsweise ist ALL bei Kleinkindern unter 12 Monaten gewöhnlich assoziiert mit einer Veränderung im MLL- Gen.<sup>14</sup>

Das MLL- Gen ist auch bekannt als KMT2A- Gen. Es kodiert eine Lysin- Histon- K-spezifische Methyltransferase, welche als epigenetischer Regulator die Transkription steuert.<sup>15</sup> Dieses Enzym ist primär an der hämatopoetischen und embryonalen Entwicklung beteiligt. Es wird jedoch auch beschrieben, dass dieses Enzym einen bedeutenden Beitrag in der DNA- Reparatur leistet. Dieses Gen überspannt die Bruchstelle in der chromosomalen Region 11q23, die bei akuten Leukämien vor allem im Kindesalter häufig pathologisch verändert ist.<sup>16</sup> Bei kindlicher ALL konnten in 44-85 % der Fälle Veränderungen des MLL- Gens festgestellt werden.<sup>17</sup>

Epidemiologische Fall-kontrollierte Studien schlagen mehr als 20 Exogene Noxen vor, welche die Entstehung einer akuten lymphatischen Leukämie bedingen, aber nur wenige davon sind allgemein reproduzierbar und biologisch plausibel.<sup>18</sup> Als gesicherte und allgemein anerkannte exogene Noxe gelten ionisierende und nicht-ionisierende Strahlen aufgrund von Beobachtungen nach der Atombomben-Katastrophe in Japan 1945 und aufgrund von Beobachtungen nach Becken-

Röntgen-Untersuchungen während der Schwangerschaft.<sup>19,20</sup> Infektionen waren die ersten vorgeschlagenen exogenen Noxen in der Entstehung einer ALL.<sup>21</sup> Inwiefern andere exogene Faktoren wie Infektionen, Chemikalien oder die Ernährung Einfluss auf die Entstehung von Leukämien haben, ist noch nicht restlos geklärt.<sup>22</sup>

Eine nationale auf die Bevölkerung basierende Fall-kontrollierte Studie in Neu Seeland prüfte die Rolle von Infektionen in der Ätiologie der Leukämie.<sup>23</sup> Diese Studie zeigte, dass das Risiko an kindlicher ALL zu erkranken bei Kindern, die niedrigeren sozialen Schichten angehörten, deutlich höher war. So wiesen Kinder von Müttern mit niedriger beziehungsweise keiner Schulbildung das höchste Risiko auf. Kinder von verheirateten Müttern wiesen ein signifikant geringeres Risiko auf. Das Risiko stieg auch für Kinder deren Mütter in der Schwangerschaft rauchten. Das Risiko war deutlich erhöht wenn davon berichtet wurde, dass das Kind im ersten Lebensjahr an einer Influenza erkrankt war.

Letztlich entstehen Leukämien durch das Zusammenwirken von genetischen, immunologischen und exogenen Faktoren. Es ist jedoch noch ungeklärt, wie der Prozess der klonalen Proliferation begonnen wird.<sup>22</sup>

### **1.1.2.2 Die Rolle von Infektionen in der Entstehung der ALL**

Seitdem ALL als maligne Erkrankungen des Immunsystems identifiziert wurde, wird vermutet, dass immunologische Prozesse bei der Entstehung einer ALL möglicherweise eine bedeutende Rolle spielen.<sup>3</sup> Zahlreiche Studien und Publikationen haben den Einfluss von gewöhnlichen banalen Infektionen untersucht und dieser exogenen Noxe eine sehr bedeutende Rolle in der Entstehung von malignen lymphatischen Erkrankungen insbesondere der akuten lymphatischen Leukämie beigemessen. So weist beispielsweise, wie bereits erwähnt die Studie „Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia“ (Dockerty et al, 1999) auf die mögliche Bedeutung einer Haemophilus Influenza Infektion in der Entstehung einer ALL hin.

Bei anderen Infektionen im ersten Lebensjahr wurden keine Assoziationen gefunden. Ebenso hatte in dieser Studie die Anzahl an durchgemachten Infektionen keine Bedeutung auf die Entstehung einer Leukämie. Eine weitere

Publikation „Vaccination history and risk of childhood leukaemia“ (Xiaomai Ma et al, 2005) weist auf die mögliche Bedeutung des Kontaktes mit Antigenen von Haemophilus Influenza hin, indem sie die Hypothese aufstellt, dass mit jeder Impfdosis gegen Haemophilus Influenza Typ B das Risiko an ALL zu erkranken sinkt, da mit jeder Impfdosis die Erkrankungswahrscheinlichkeit sinkt.

Der Review-Artikel „Perspectives on the causes of childhood leukemia“ (Joseph Wiemels, 2012) widmet sich unter anderem auch dem Thema „Infektionen in der Entstehung von ALL“. Dieser Artikel analysierte Studien zur Hypothese, dass Kinder, die sich mit einem oder mehreren spezifischen Viren infizierten, ein erhöhtes Risiko aufwiesen an Leukämie zu erkranken und ob Kinder, die vermindert oder verspätet gewöhnlichen Infektionen exponiert waren, ebenso ein erhöhtes Risiko aufwiesen an Leukämie zu erkranken.<sup>23</sup>

Die Resultate waren unter anderem, dass in mehreren Fall-kontrollierten Studien ALL indirekt proportional mit einer größeren Exposition gegenüber Infektionen assoziiert war, als dies beispielsweise bei Kindern in Tageskinderbetreuungseinrichtungen der Fall war.<sup>8</sup>

Zwei Hypothesen haben sich bezüglich der Bedeutung von Infektionen in der Entstehung von ALL besonders etabliert: Die sogenannte „Population Mixing“ Hypothese (Kinlen, 1988) und die „Delayed Infection“ Hypothese (Greaves, 2006).<sup>11</sup>

#### **1.1.2.2.1 Population Mixing Hypothese (Kinlen 1988)**

Die Population Mixing Hypothese besagt, dass in Menschengruppen, die aus einem entfernten urbanen, städtischen Gebiet in ein ländliches Gebiet umziehen, um dort zu leben und zu arbeiten, ein signifikanter Anstieg an malignen lymphatischen Erkrankungen zu beobachten ist. Studien von allen bekannten extremen ländlich-städtischen Bevölkerungsdurchmischungen in Großbritannien in den letzten 60er Jahren haben einen signifikanten temporären Anstieg an kindlicher Leukämie in dieser Bevölkerungsgruppe gezeigt.<sup>24</sup> Das Gleiche gilt für Menschengruppen, die in entfernte kürzlich neu gegründete Städte umziehen. Die Ursache dieses signifikanten Anstiegs an lymphatischen Erkrankungen wird darin vermutet, dass vermutlich in diesen Menschengruppen eine erhöhte

Empfänglichkeit des Immunsystems gegenüber den neuen ortstypischen banalen Krankheitserregern besteht. Diese erhöhte Suszeptibilität des Immunsystems kann in Kombination mit weiteren krankheitsbegünstigenden Faktoren zu einer abnormalen, dysregulierten Antwort des Immunsystems auf gewöhnliche ortstypische Krankheitserreger und in weiterer Folge zu einer malignen lymphatischen Erkrankung führen.<sup>25,26</sup> Zahlreiche Beobachtungen untermauern diese Hypothese von Professor Kinlen.<sup>27</sup>

#### **1.1.2.2.2 *Delayed Infection Hypothese (Greaves 2006)***

Greaves' beobachtete, dass ein erhöhtes Risiko an einer ALL der B-Vorläuferzellen zu erkranken bei erstgeborenen Kindern, bei Kindern von höheren sozioökonomischen Schichten und bei Kindern, die vermindert oder verspätet in der Kindheit gewöhnlichen Infektionen exponiert waren, vorliegt.<sup>28,29</sup> Verlängertes Brustfüttern, der Besuch von Tagesstätten in der Kindheit, Haushalte mit vielen Personen und ein zeitgerechter Abschluss der frühkindlichen Immunisierung, werden mit einem verminderten Risiko assoziiert an ALL der B-Vorläuferzellen zu erkranken.<sup>28,29</sup>

Die Delayed Infection Hypothese besagt, dass das Immunsystem auf verspätete gewöhnliche Infektionen in der Kindheit abnormal reagieren kann und sich aufgrund dieser abnormalen Reaktion des Immunsystems eine Leukämie entwickeln kann. Untermauert wird diese Hypothese von Beobachtungen und Studien welche sagen, dass Leukämien signifikant häufiger in so genannten Wohlstandsgesellschaften auftreten. In Wohlstandsgesellschaften mit hohen hygienischen Standards, die vor allem Säuglinge und Kleinkinder bewusst oder unbewusst vor potentiellen gewöhnlichen Krankheitserregern abschirmen und schützen wollen. Diese gewöhnlichen Krankheitserreger und in weiterer Folge banalen Infektionen im Säuglingsalter und in der frühen Kindheit sind jedoch sehr wichtig für die normale Entwicklung und Reifung eines widerstandsfähigen Immunsystems. Ein Abschirmen des Immunsystems vor potentiellen Krankheitserregern im Säuglingsalter und Kleinkindalter, sei es bewusst oder unbewusst, kann so zu einer fehlerhaften Entwicklung des Immunsystems und in weiterer Folge zu einer erhöhten Vulnerabilität des Immunsystems für gewöhnliche Infektionen führen. Ein fehlerhaftes Immunsystem beziehungsweise

ein Immunsystem mit erhöhter Vulnerabilität für gewöhnliche Infektionen kann bei verspäteten gewöhnlichen Infektionen abnormal reagieren und auf dieser Basis die Entwicklung einer Leukämie fördern beziehungsweise bedingen.<sup>30,31</sup>

Diese Hypothese erinnert an die „Hygiene Hypothese“, welche die Entstehung von kindlichen Allergien und Autoimmunerkrankungen zu erklären versucht.<sup>32,33</sup> Außerdem soll die verspätete Exposition mit gewöhnlichen Krankheitserregern in der Entwicklung von Non Hodgkin Lymphomen im jungen Erwachsenenalter eine Rolle spielen.<sup>34</sup>

Hierbei muss jedoch festgehalten werden, dass bisher kein spezieller Krankheitserreger als DER Krankheitserreger von ALL identifiziert werden konnte,<sup>18</sup> wie dies beispielsweise bei manchen Tierarten der Fall ist.

Bei Katzen konnte beispielsweise der über den Speichel beziehungsweise die Körpersekrete von Katze zu Katze übertragbare „feline leukaemia virus (FeLV)“ identifiziert werden, welcher bei Katzen eine Leukämie auslösen kann.<sup>35</sup> Die Erkenntnis, dass Leukämien bei Tieren durch virale Erreger ausgelöst werden können, erregte auch im humanen Bereich großes Interesse. Wie oben bereits erwähnt, konnte im humanen Bereich jedoch noch kein Erreger identifiziert werden, der bei Menschen Leukämien verursacht. Im Rahmen der Delayed Infection Hypothese, ist es nicht der Krankheitserreger selbst, sondern die abnormale, dysregulierte Immunantwort des anfälligen Individuums, welche einen Risikofaktor zur Entwicklung einer Leukämie darstellt.<sup>11</sup> Als anfälliges Individuum für ALL werden, wie bereits erwähnt, Kinder identifiziert, die im Säuglingsalter und Kleinkindalter auf minimale und geringe Art und Weise Krankheitserregern ausgesetzt waren und eine entsprechende genetische Prädisposition aufweisen.<sup>18</sup> Es ist bedeutend weiterhin mögliche biologische Mechanismen bei Infektionen in der Entstehung von ALL zu erforschen, da dies möglicherweise zu prophylaktischen Interventionen führen kann.<sup>11</sup>

#### **1.1.2.2.3 Haemophilus Influenza Typ B**

Aufgrund der diskutierten Bedeutung von Haemophilus Influenza Typ B-Infektionen und Impfungen in der Entstehung von Leukämie, wie sie in 5 von den

von uns untersuchten Studien beschrieben werden, widmen wir dieser Infektion beziehungsweise dieser Impfung hier einen eigenen Abschnitt.

Haemophilus Influenza Typ B ist der Erreger von verschiedenen bakteriellen Erkrankungen. Dazu zählen etwa Entzündungen der Nasennebenhöhlen, der Ohren des Kehldeckels, des Nasenrachenraumes und der Hirnhäute.

Die Kehldeckelentzündung (Epiglottitis) ist gefürchtet, da sie rasch zum Ersticken führen kann. Ebenso gefürchtet ist die eitrige Meningitis (Hirnhautentzündung), da sie zu bleibenden, neurologischen Schäden und auch zum Tod führen kann. Kleine Kinder sind besonders gefährdet im Rahmen einer Infektion Komplikationen zu entwickeln.<sup>36</sup>

Vor Einführung der Haemophilus Influenza Typ B (HIB)-Impfung Anfang der 90er Jahre war Haemophilus Influenza Typ B der häufigste Erreger der eitrigen Meningitis bei Kindern bis zu 5 Jahren. Bei Haemophilus Influenza werden 6 Serotypen unterschieden, wobei vor Beginn der Impfung gegen Haemophilus Influenza der Typ B für fast alle invasiven Infektionen verantwortlich war. Eines von 420 Kindern erkrankte an dieser lebensgefährlichen Infektionskrankheit. Durch die Impfung ist diese Krankheit in Österreich praktisch verschwunden: im Zeitraum 1997–1999 wurden nur mehr 2, in den Jahren 2000 und 2001 keine, 2002 wieder 3 und 2003 eine invasive Haemophilus Erkrankungen registriert. In den Jahren 2006-2010 wurden insgesamt 4 Kinder mit invasiver HIB Infektion (2 Meningitis und 2 Sepsisfälle) beobachtet. 3 davon waren nicht geimpft.<sup>37</sup>

### **1.1.3 Impfungen**

Impfungen gehören zu den effektivsten, medizinischen Errungenschaften, die jemals entwickelt wurden und haben gemeinsam mit sauberem Wasser und sauberen, sanitären Situationen dazu beigetragen eine große Gruppe von infektiösen Erkrankungen, welche früher Millionen Menschen töteten, zu eliminieren. Ein Bericht der World Health Organisation besagt, dass durch die Auswirkungen von Impfungen heutzutage jährlich etwa 2- 5 Millionen Menschen vor dem Tod bewahrt werden können. Jede Minute werden durch Impfungen 5 Menschenleben gerettet. Impfungen haben sehr erfolgreich dazu beigetragen die fatalen Auswirkungen von Kinderkrankheiten einzudämmen beziehungsweise zu

eliminieren. In weiterer Folge können dank neuer Fortschritte und Technologien Impfungen nicht nur in der Behandlung und Vorsorge von übertragbaren Erkrankungen eingesetzt werden, sondern auch erfolgreich in der Therapie und Prävention von nicht übertragbaren Erkrankungen wie Krebs oder neurodegenerativen Erkrankungen.<sup>38</sup>

Immunität beschreibt die Eigenschaft des Organismus Schutz gegenüber einer Infektion durch pathogene Mikroorganismen beziehungsweise einer Infekt assoziierten Krankheit zu gewährleisten. Aufgrund der Eigenschaft des spezifischen Immunsystems eine immunologische Gedächtnisantwort aufzubauen, stellt dieser Aspekt des Immunsystems den primären Ansatzpunkt für eine Immunisierung durch Impfungen dar. Die bedeutendste Eigenschaft der spezifischen Immunität liegt in der Fähigkeit nach der ersten Auseinandersetzung mit dem Pathogen eine immunologische Gedächtnisantwort auszubilden, um bei erneutem Kontakt sofort spezifisch reagieren zu können. Das immunologische Gedächtnis ist die Grundlage von Infektionsschutz durch erworbene Immunität und stellt die Voraussetzung für die Infektionsprävention durch Impfungen dar.<sup>39</sup> So werden bei Impfungen Pathogene oder Teile eines Pathogens in den menschlichen Organismus appliziert, die selbst keine Infektion oder Krankheit hervorrufen, jedoch vor der entsprechenden Krankheit schützen.<sup>40</sup> Das Immunsystem betrachtet die abgetöteten oder abgeschwächten Erreger als potentielle Bedrohung des Organismus und beginnt sich gegen diese aufzurüsten. Diese Aufrüstung soll in weiterer Folge einen Schutz vor den tatsächlichen Krankheitserregern und vor der tatsächlichen Krankheit bieten.

Impfungen gehören jedoch auch zu den am meisten kontroversiell diskutierten Themen in der Medizin. So berichten renommierte österreichische Tageszeitungen wie „der Standard“ oder der „Kurier“ von einer Impfmüdigkeit der Bevölkerung.<sup>41,42</sup> Dies hat zur Folge, dass besiegt geglaubte Krankheiten wie beispielsweise Masern in Europa wieder vermehrt auftreten. Die Impfmüdigkeit wächst wohl auch, weil bestimmte Krankheiten, gegen die geimpft werden kann, kaum mehr ein Thema im allgemeinen Bewusstsein sind. So wurde 2012 die WHO Region Europa zum zehnten Mal in Folge als poliofrei zertifiziert. Aufgrund

von kontroversen Diskussionen über Impfungen vor allem im Internet leiden Impfungen zudem an einem Imageproblem.

### **1.1.3.1 Impfstoffe**

Man unterscheidet zwischen Impfstoffen mit vermehrungsfähigen (replikationsfähigen) und nicht vermehrungsfähigen (nicht replikationsfähigen) Krankheitserregern.

Lebendimpfstoffe (aus replikatonsfähigen Krankheitserregern) werden aus der „Wildform“ des Krankheitserregers durch direkte Modifikation oder durch Ausnutzung bestimmter Kulturbedingungen (Attenuierung) entwickelt. Die resultierenden abgeschwächten Erreger sind replikationsfähig also vermehrungsfähig und erzeugen im Impfling eine Infektion, ohne dass es zu einer Erkrankung kommt. Lebendimpfstoffe simulieren damit den Verlauf einer typischen Immunantwort. Wegen der nahen Verwandtschaft des attenuierten Erregers mit der „Wildform“ schützt die resultierende Immunantwort auch gegen das krankheitserzeugende Pathogen. Heute werden Impfstoffe gegen Mumps, Masern, Röteln, Varizellen, Gelbfieber, Typhus, Tuberkulose und Rotaviren als Lebendvakzine eingesetzt.<sup>43</sup>

Inaktivierte Impfstoffe (Totimpfstoffe) bestehen entweder aus vollständigen abgetöteten Erregern oder für die protektive Immunantwort relevanten, gereinigten Antigenstrukturen von Bakterien oder Viren (Komponentenimpfstoffe). Inaktivierte Impfstoffe sind nicht replikationsfähig; sie führen daher auch nicht zur Infektion oder Krankheit. Allerdings können die Inhaltsstoffe lokale Reizungen an der Injektionsstelle oder systemische Nebenwirkungen wie Fieber auslösen. Im Gegensatz zu den meisten Lebendimpfstoffen sind zum Erreichen einer schützenden Immunantwort mit Totimpfstoffen in der Regel mehrere Wiederholungsimpfungen erforderlich. Beispiele für inaktivierte Impfstoffe sind Polio, Rabies, Hepatitis A, Ganzkeim-Pertussis, Typhus und Cholera.

Fraktionierte Komponentenvakzine begrenzen die Inhaltsstoffe auf die für die protektive Immunantwort relevanten Antigene. Zu dieser Gruppe gehören die azellulären Pertussis- und Influenza- Vakzine sowie der Hepatitis-B-Impfstoff.

Auch bei Antitoxinimpfstoffen wie Diphtherie oder Tetanustoxoid sowie Polysaccharidimpfstoffen handelt es sich um fraktionierte Vakzine.<sup>44</sup>

### **1.1.3.2 Impfgeschichte - Vergangenheit bis Gegenwart**

Impfungen haben eine lange Geschichte bis hin ins 5. Jahrhundert vor Christus. Die erste dokumentierte Methode, den menschlichen Organismus gezielt von außen zu immunisieren, nannte man „Variolation“. Sie wurde im 12. bis 15. Jahrhundert basierend auf den Beobachtungen und Erfahrungen der Menschen in der damaligen Zeit entwickelt. Man trug dabei die Kruste oder den flüssigen Inhalt von Pusteln pockenkranker Menschen auf herbeigeführten Hautkratzern des zu immunisierenden Menschen auf. Heute würde man sagen, dass es sich hierbei um einen (sub-) kutan eingebrachten Lebendimpfstoff handelte.

Viele Abwandlungen dieser banalen Technik verwendete man in China, im mittleren Osten, Afrika und in ganz Europa im 17. Jahrhundert.

Die englische Adelige Lady Mary Wortley Montague spielte eine wichtige Rolle für die Verbreitung der Variolation in England. Diese Technik brachte sie von ihren gemeinsamen Reisen mit ihrem Mann, der als Botschafter tätig war, von Istanbul nach England. Anfang des 16. Jahrhunderts litt Lady Montague selbst an Pocken, die ihr schönes Gesicht entstellten. Ihr Bruder starb einige Monate später an Pocken. Begeistert von der Möglichkeit der Immunisierung gegen Pocken veranlasste sie die Variolation ihres 5-jährigen Sohnes und ihrer 4-jährigen Tochter. Daraufhin begann sich die Technik der Variolation über ganz England und ganz Europa auszubreiten und das Interesse zahlreicher Wissenschaftler auf sich zu ziehen.<sup>45, 46</sup>

Die erste wissenschaftliche Untersuchung dieser Methode wurde von Edward Jenner, einem englischen Landarzt, 1796 durchgeführt, als er den Kuhpockenvirus (vacca, lat. die Kuh) in Experimenten mit Menschen basierend auf den Lehren der Aufklärung untersuchte und applizierte.<sup>47</sup> Als „Impfserum“ verwendete er den Eiter aus den Pusteln einer mit Kuhpocken infizierten Hand einer Magd. Dies war die Geburtsstunde des Begriffs „Impfung“ (Vaccination, eng. die Impfung). Der erste Mensch, der von Jenner geimpft wurde, war der 8-jährige Junge James Phipps. Weitere Menschen sollten folgen, bis Jenner seine

Forschungsergebnisse schlussendlich mit dem Titel „Inquiry into the causes and effects of the Variolae Vaccine“ publizierte.

Die Pionierarbeit in der modernen Impfgeschichte leistete Pasteur, als er Menschen mit abgetöteten beziehungsweise abgeschwächten Mikroorganismen „infizierte“, die das auslösende Agens nachahmten, jedoch nicht die Krankheit direkt verursachten. Seit mehr als einem Jahrhundert sind Impfungen nach dem Prinzip von Pasteur entwickelt worden, welcher Mikroorganismen isolierte, inaktivierte und in Menschen injizierte, um einen Schutz des Immunsystems gegen die tatsächliche Krankheit zu provozieren.<sup>48,49</sup>

Im vergangenen Jahrhundert sind Impfungen gegen infektiöse Erkrankungen entwickelt worden, die für eine große Anzahl an Todesfällen im Kleinkind- und Kindesalter verantwortlich waren und dank deren Erfolg die Lebenserwartung der Menschheit im Allgemeinen gestiegen ist.<sup>38</sup>

Trotz der nachgewiesenen Erfolge sind die Bedenken der Öffentlichkeit gegenüber potentiellen Risiken von Impfstoffen gewachsen und bestimmen heute in hohem Maße Akzeptanz und Nutzung von Impfungen.<sup>39</sup>

### **1.1.3.3 Impfstoffadjuvantien**

Moderne Impfstoffe, die auf rekombinanten Antigenen basieren, benötigen im Allgemeinen so genannte Adjuvantien also Zusatzstoffe, um eine adäquate Immunantwort hervorzurufen. Man kann also sagen, dass Impfungen aus 2 wesentlichen Komponenten bestehen: den Antigenen und den Adjuvantien. Bevor eine Impfung zugelassen wird, muss der Wirkmechanismus dieser Komponenten eingehend untersucht sein. Die Adjuvantien bewirken zum einen eine Wirkungsverstärkung des Antigens und zum anderen dienen sie auch als Emulgator für den Impfstoff. Es gibt beispielsweise Wasser in Öl, Öl in Wasser, Wasser in Öl in Wasser und Proteinstabilisierte Emulgatoren, die alle gründlich erforscht und untersucht wurden, bevor sie als Zusatzstoff zugelassen wurden.<sup>50</sup> Beispiele für Adjuvantien wären Aluminium und die Öl in Wasser Emulsion MF59 welche weit verbreitet, sicher und effektiv jedoch zurzeit in ihrem genauen Wirkmechanismus noch wenig verstanden werden.<sup>51</sup> Aluminiumsalze sind die mit Abstand am weitesten verbreiteten und am längsten verwendeten Zusatzstoffe in

der Impfstoffindustrie. Wie bereits erwähnt, gelten diese Salze als allgemein anerkannt, effektiv und sicher, obwohl ihre Wirkungsweise noch nicht vollständig geklärt ist.<sup>50</sup> Man weiß, dass Aluminium und MF59 eine Erhöhung von Chemokinen im injizierten Gewebe bewirken. Diese Chemokine wiederum rekrutieren Immunzellen vom Blut ins periphere Gewebe.<sup>51</sup> Es wird vermutet, dass Aluminium hauptsächlich einen Effekt auf Makrophagen und auf Monozyten hat, während MF59 hauptsächlich auf Granulozyten wirkt. Die Aluminiumsalze führen also vereinfacht gesagt zu einer Entzündungsreaktion, die notwendig ist, um die gewünschten Reaktionen des Immunsystems hervorzurufen. Mehrfachimpfungen enthalten zusätzlich auch noch Schutzmittel, um eine Akkumulation zu verhindern.<sup>52</sup>

#### **1.1.3.4 Impfplan**

Die meisten Impfungen werden bereits im Säuglings und Kleinkindalter verabreicht, da diese Menschengruppe am verletzlichsten gegenüber Infektionen ist und da Infektionen in diesem Alter sehr häufig mit schwerwiegenden Komplikationen verbunden sind, die bis zum Tod führen können. Ein weit verbreitetes Missverständnis gegenüber Impfungen ist die Annahme, dass jeder gegen eine bestimmte Erkrankung geimpfte Mensch auch vor der jeweiligen Erkrankung geschützt ist. Ein kleiner Prozentsatz der Geimpften reagiert nämlich nicht auf die Impfung und bildet keine schützenden Antikörper gegen die tatsächlichen Erreger. Große flächendeckende Impfprogramme haben ihre Legitimität in der so genannten Herdimmunität. Diese Herdimmunität besagt, dass wenn ein ausreichend hoher Prozentsatz der Allgemeinbevölkerung gegen eine bestimmte Erkrankung geimpft ist, sich diese nicht mehr unkontrolliert ausbreiten kann und das Auftreten der Krankheit verhindern wird. Sinkt der Anteil der geimpften Personen in der Gesellschaft, so besteht eine größere Gefahr der unkontrollierten Ausbreitung einer Erkrankung. Dies ist der Grund, warum eine hohe Durchimpfungsrate in der Bevölkerung ein großes Anliegen darstellt.<sup>41</sup> Aus diesem Grund wird Impfmüdigkeit in der Bevölkerung und die Weigerung sich und seine Kinder impfen zu lassen, teilweise auch als ethisches Problem betrachtet, da es Menschen gibt, die aus verschiedenen Gründen schlichtweg nicht geimpft werden können, wie beispielsweise therapeutisch immunsupprimierte Menschen, Menschen, die an HIV erkrankt sind oder Menschen unter Chemotherapie. Des

Weiteren können angeborene Immundefekte eine adäquate Immunreaktion auf Impfungen verhindern und so einen Schutz gegen die entsprechende Krankheit verhindern.<sup>53</sup> Sind mehr als 95 % der Bevölkerung gegen eine Infektionskrankheit geimpft, so sind Infektionsketten nicht mehr möglich und die Viren können in der Bevölkerung nicht mehr zirkulieren.

Die wachsende Zahl wirksamer, gut verträglicher Impfstoffe für das Säuglings- und Kleinkindesalter ermöglicht es heute, Kinder schon sehr früh gegen eine große Zahl von Infektionen zu impfen. Um die Applikation der empfohlenen Impfungen auch im ersten Lebensjahr praktikabel und für Säuglinge und Eltern akzeptabel zu gestalten, wurden in den vergangenen Jahren multivalente (=mehrwertige) Kombinationsimpfstoffe entwickelt. Die heute verfügbaren Kombinationen enthalten bis zu 7 verschiedene Einzelimpfstoffe (unter anderem zum Beispiel Diphtherietoxoid, Tetanustoxoid, azelluläre Pertussisvakzine). Die Kombinationsimpfstoffe erlauben die sichere einfache Applikation mehrerer Impfungen in einer Injektion und haben seit ihrer Zulassung zu einer deutlichen Steigerung der Durchimpfungsraten geführt. In keinem Fall besteht mit diesen Impfstoffen das Risiko einer Überlastung des kindlichen Immunsystems. Die zukünftige Entwicklung von Kombinationsimpfstoffen ist weniger durch das Reaktionsvermögen der kindlichen Immunsystems sondern vielmehr durch die aufwendigen technischen Produktionsprozesse begrenzt.

Die Impfempfehlungen (Empfehlungen genannt, da es in Österreich keine Impfpflicht gibt) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene werden in Österreich in enger Zusammenarbeit zwischen dem Bundesministerium für Gesundheit und Expertinnen und Experten des Nationalen Impfgremiums laufend präzisiert und aktualisiert. Die Impfempfehlungen in Österreich umfassen Impfungen zum Schutz von Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Haemophilus Influenza Typ B, Hepatitis B, Poliomyelitis, Pneumokokken, Meningokokken, Masern, Mumps, und Röteln sowie gegen Varizellen und FSME, ab dem 7. Monat wird zusätzlich die saisonale Grippeimpfung empfohlen. Die empfohlenen Standardimpfungen dienen dem Gesundheitsschutz des Einzelnen und der Allgemeinheit (Herdimunität). Es wird empfohlen, dass die Standardimpfungen bei jedem gesunden Kind möglichst frühzeitig durchgeführt werden.<sup>44</sup> Relativ neu

ist die Empfehlung zur HPV-Impfung im Schulkindalter. Bezüglich des Zeitpunktes der Impfungen für Säuglinge und Kleinkinder empfiehlt das österreichische Bundesministerium für Gesundheit folgenden Zeitplan, der auf der von uns erstellten Tabelle dargestellt ist.<sup>37</sup> Auf der von uns erstellten Tabelle ist ebenso ersichtlich von welchen Impfungen die Kosten rückerstattet werden und von welchen nicht.

Alter→ IMPFUNG↓	7. Wo	3. Mo	5. Mo	6. Mo	11. Mo	12. Mo	13. Mo	14. Mo	20-24 Mo	5. LJ
Rotaviren	2 oder 3 Teilimpfungen im Abstand von mind. 4 Wochen									
Diphtherie Tetanus Pertussis Poliomyelitis Haemophilus Infl. B Hepatitis B		1. 6 Fach		2. 6 Fach		3. 6- Fach-				
Pneumokokken (PNC)		1. PNC	2. PNC			3. PNC- Impfung				
Masern, Mumps, Röteln				2 Teilimpfungen im Abstand von mind. 4 Wochen						
Meningokokken*				1. Meningokokken						
FSME*					1. FSME	2.FSME	3.FSME		FSME	
Varizellen*				2 Impfungen im Abstand von mind. 4 Wochen						
Hepatitis A*						1. Hep A 2.Hep A				
Influenza*			1 mal jährlich ab 7. Mo							

Tabelle 1: Österreichischer Impfplan \*Kosten werden nicht refundiert.

### 1.1.3.5 Nebenwirkungen und Komplikationen von Impfungen

Als Nebenwirkungen und Komplikationen von Impfungen können unter anderem lokale Reaktionen wie Schmerz, Schwellung oder Rötung am Ort der Injektion und allgemeine Reaktionen wie Fieber, Unwohlsein, Appetitlosigkeit auftreten. Schwere lokale Reaktionen kommen bei den modernen Impfstoffen mit einer Häufigkeit bis 2 % vor. Hohes Fieber beobachtet man mit den heute empfohlenen Impfstoffen bei weniger als 2 % aller Impflinge. Lokale und allgemeine Reaktionen nach Gabe von Totimpfstoffen treten praktisch ausschließlich innerhalb von 48 Stunden nach Applikation auf. Bei Lebendimpfstoffen treten Allgemeinreaktionen typischerweise zwischen dem 7. und 14. Tag nach der Impfung auf. Eine Anaphylaxie (allergischer Schock) gegen Bestandteile von Impfstoffen kann schon bei der ersten Injektion vorkommen. In einer deutschen Studie wurde die Häufigkeit schwerer, interventionsbedürftiger Anaphylaxie-Fälle mit 1:1 200 000 ermittelt. Abszess, Blutung und Verletzung eines Nervs sind Folgen mangelhafter Impftechnik. Auch sterile Abszesse, Granulome oder Zysten an der Impfstelle sind mit schlechter Technik assoziiert, wenn zum Beispiel Adsorbatimpfstoff außen an der Impfnadel haftet und den Stechkanal benetzt. Risiken von Lebendimpfstoffen bestehen vor allem bei Impfungen mit schwerwiegenden Störungen der spezifischen Immunfunktion. In diesen Fällen kann die Impfung mit attenuierten Erregern durch unkontrollierte Vermehrung zu schweren Komplikationen bis hin zum Tod führen. Für Menschen mit Störungen der Immunfunktion stellen Totimpfstoffe kein Risiko dar. Im ungünstigsten Fall kann es bei eingeschränkter Immunfunktion zum Ausbleiben des erwarteten Impfschutzes kommen.

Von den oben genannten allgemeinen Nebenwirkungen sind impfstofftypische Komplikationen abzugrenzen. Hierzu zählt die Lähmung nach Gabe von oralem Poliovirus-Lebendimpfstoff, die mit einer Häufigkeit von rund 1:250 000 Dosen auftritt. Dieser Impfstoff ist jedoch seit Ende des letzten Jahrhunderts in Deutschland nicht mehr empfohlen und seither sind regelhaft auftretende impfstofftypische Impfkomplicationen mit bleibenden Schäden beim Impfling eine Rarität.<sup>54</sup> Andere Impfkomplicationen sind die transiente Röteln-Arthropathie, vor allem bei erwachsenen, weiblichen Impfungen. Der erste Impfstoff gegen Pocken war nicht nur mit erheblicher Reaktogenität assoziiert, er führte auch regelhaft zu impfstofftypischen Komplikationen wie Sepsis, weil man im 18. Jahrhundert die

Regeln einer hygienischen, sterilen Impfstoffproduktion nach heutigen Vorstellungen noch gar nicht kannte. Durch moderne Herstellungsverfahren sind Impfstoffe heute sicher und impfstofftypische Komplikationen mit bleibenden Schäden extrem selten.

Dennoch werden Impfstoffe immer wieder als Ursache von schwerer Krankheit genannt. Da Impfungen ihre Wirkungen über immunmodulatorische Prozesse entfalten, werden sie immer wieder mit langfristigen chronischen Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Multiple Sklerose in Verbindung gebracht. Mit Autismus, Allergien und Asthma wurden Impfungen in der Vergangenheit ebenso in Verbindung gebracht.

Empirisch konnten 2 Studien einen Zusammenhang zwischen Impfungen und Multipler Sklerose ausschließen.<sup>55, 56</sup>

Ein Zusammenhang zwischen der Impfung gegen Masern, Mumps, Röteln und Autismus konnte widerlegt werden.<sup>57</sup>

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Multiplen Sklerose beziehungsweise eines vermehrten Auftretens von MS-Schüben und der FSME Impfung konnte nicht bestätigt werden.<sup>58</sup>

Ein Zusammenhang zwischen Impfungen und dem Auftreten des Guillan-Barré-Syndroms konnte widerlegt werden.<sup>59</sup>

Zwischen dem plötzlichen Kindstod und Impfungen gibt es keinen begünstigenden Zusammenhang. Impfungen scheinen sogar das Risiko an einem plötzlichen Kindstod zu versterben, zu senken.<sup>60</sup>

Es kann kein Zusammenhang zwischen Impfungen und dem Auftreten von Allergien, Asthma oder atopischer Dermatitis beobachtet werden.<sup>61, 62</sup>

### **1.1.3.6 Kontraindikationen gegen Impfungen**

Eine durchgemachte Anaphylaxie gegenüber einer bestimmten Impfung beziehungsweise gegenüber einer Impfstoffkomponente stellt für die Zukunft eine Kontraindikation gegenüber der jeweiligen Impfung beziehungsweise der jeweiligen Impfstoffkomponente dar. Lebende virale Impfstoffe sollten

immungeschwächten Kindern nicht verabreicht werden,<sup>63</sup> dazu gehören auch Kinder, die unter hochdosierter Steroidtherapie stehen.

Der Lebendimpfstoff gegen Tuberkulose ist kontraindiziert bei Kindern, die an HIV leiden.<sup>64</sup>

Bei Kindern, die an einer milden Infektion wie zum Beispiel einer Rhinopharyngitis leiden, ist es nicht notwendig die Impfung zu verschieben und auf eine völlige Genesung zu warten.

Eine Asthmaerkrankung, eine Ekzemerkrankung oder eine antibiotische Therapie stellen auch keine Kontraindikationen dar. Ebenso wenig stellt Bruststillen eine Kontraindikation für das Impfen des Säuglings dar.

Neurologische Erkrankungen (progressiv und nicht-progressiv) stellen eine Kontraindikation für die Pertussisimpfung dar. Ebenso ist die Pertussisimpfung kontraindiziert, wenn in der Impfanamnese eine Enzephalopathie unbekannter Genese innerhalb von 7 Tagen nach Impfung mit einem Pertussisimpfstoff aufgetreten ist.

Die Auswirkungen von Impfungen auf schwangere Frauen beziehungsweise ungeborene Kinder sind empirisch noch ungenügend untersucht. Im Falle einer Schwangerschaft sollte daher aufgrund mangelnder Daten bis nach der Geburt mit der Impfung gewartet werden.

### **1.1.3.7 Impfungen und das Risiko an ALL zu erkranken**

Wie bereits erwähnt, wird seitdem ALL als maligne Erkrankungen des Immunsystems identifiziert wurde, vermutet, dass immunologische Prozesse bei der Entstehung einer ALL möglicherweise eine bedeutende Rolle spielen. Impfungen entfalten bekanntlich ihre Wirkung, indem sie das Immunsystem stimulieren, aufgrund dessen wird schon länger darüber diskutiert, ob Impfungen eine potentielle Rolle in der Entstehung von ALL haben.<sup>3</sup> Im Jahr 2002 hat ein Poster die französischen Gesundheitsorganisationen über die Möglichkeit alarmiert, dass das Risiko an kindlicher Leukämie zu erkranken, durch die Hepatitis B Impfungen steigen kann. Daraufhin wurde eine objektive, nationale Studie in Frankreich durchgeführt, um die Rolle von Impfungen in der Ätiologie von kindlicher Leukämie zu erläutern.<sup>65</sup> Diese Studie nannte man „ESCALE- Studie“. Im Kapitel Zusammenfassungen der Studienergebnisse wird auf diese Studie eingegangen.

### **1.1.3.8 Impfungen in der Krebsprävention**

In den 50er Jahren des vergangenen Jahrhunderts kam die Idee auf, Impfungen gegen Krebserkrankungen zu entwickeln und dank des Einsatzes vieler Generationen an Krebsforschern, ist diese damals utopisch erscheinende Hypothese nun seit einigen Jahren in der klinischen Praxis angekommen. Der attraktivste Aspekt von Impfungen gegen Krebserkrankungen ist jener, dass man so auf einfache präventive Art und Weise Menschen ein Leben lang vor einer bestimmten Tumorerkrankung schützen könnte. Ganz allgemein gesagt können Impfungen gegen Krebs in 2 Gruppen unterteilt werden: in therapeutische Impfungen und in präventive Impfungen. Rapide Fortschritte im Verständnis des Immunsystems und dessen Rolle in der Bekämpfung von Tumorerkrankungen haben dazu geführt, dass eine Impfung entwickelt wurde, welche das Immunsystem dabei unterstützen kann, Tumorzellen zu erkennen und effektiv zu bekämpfen.

Die gp100 Melanom Impfung sei diesbezüglich erwähnt. Inhaltsstoffe dieser Impfung führen zu einer verstärkten Bindung von therapeutischen Interleukin 2 Immunmodulatoren an die spezifischen Melanom-Tumoroberflächenantigene gp100. Die therapeutische gp100 Melanom Impfung führte in klinischen Studien bei fortgeschrittenen Melanom-III/IV-PatientInnen zu einer verbesserten Langzeitüberlebensrate im Vergleich zu PatientInnen, die nur mit therapeutischen Interleukin 2 Immunmodulatoren behandelt wurden.<sup>66</sup>

Beispiele für die bedeutenden Impfungen in der Prävention von Krebserkrankungen sind die Hepatitis B Impfung und die HPV Impfung. Chronische Hepatitis B Infektionen werden mit dem Auftreten hepatozellulärer Karzinome assoziiert und chronische HPV Infektionen mit dem Auftreten von Gebärmutterhalskrebs. Aufgrund der beachtlichen Fortschritte in der Vorsorge hepatozellulärer Karzinome wird die Hepatitis B Impfung bereits in 90 % der Staaten routinemäßig eingesetzt. Sogar in hochendemischen Staaten wie China ist der Prozentsatz an Hepatitis B Oberflächenantigen-Trägern in Kohorten immunisierter Kinder von 10 % auf 1-2 % gefallen. Ebenso ist in Taiwan der Anteil an Kindern, die an hepatozellulärem Karzinom erkranken, infolge der Hepatitis B Impfungen dramatisch gesunken.<sup>67</sup> Aufgrund dieser beachtlichen Erfolge haben

bereits etwa 92 % aller Staaten weltweit die Hepatitis B Impfung routinemäßig für Kleinkinder in ihr nationales Impfprogramm aufgenommen.<sup>68</sup> Weltweit starben im Jahr 2008 etwa 700 000 Menschen an Leberkrebs, welcher damit unter allen Krebserkrankungen weltweit am dritthäufigsten Todesopfer fordert.<sup>69</sup> Da sich Leberkrebs meistens infolge einer chronischen Hepatitis B Infektion entwickelt, stellt die Hepatitis B Impfung im Kleinkindalter eine sehr bedeutende Prävention dar.

## 2 Material und Methoden

Wir durchsuchten die Metadatenbank Pubmed mit folgenden Sucheingaben; „Vaccination cancer“ und „vaccination leukemia“ und fanden schließlich 11 Publikationen<sup>3, 23, 65, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77</sup>, welche den Zusammenhang zwischen frühkindlichen Impfungen und Krebserkrankungen untersuchten. Ein besonderes Augenmerk legten wir dabei auf den Zusammenhang zwischen frühkindlichen Impfungen und Leukämien. Leukämien sind die mit Abstand häufigsten malignen Erkrankungen im Kindesalter. Die wissenschaftliche Bedeutung von Leukämien als größte maligne Krankheitsgruppe im Kindes- und Jugendalter, machte sich mitunter darin deutlich, dass sich 9 unserer 11 Publikationen speziell mit dieser Erkrankungsgruppe auseinandersetzten<sup>3, 23, 65, 70, 71, 72, 74, 75, 76</sup>.

In unserer Einleitung, die zu unserer Thematik heranführen soll, erwiesen sich Publikationen, die die Rolle von frühkindlichen Infektionen beziehungsweise von verspäteten frühkindlichen Infektionen in der Entstehung von malignen Erkrankungen beleuchteten, als sehr hilfreich. Es seien hier beispielsweise die Publikationen „Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish New Town with nuclear reprocessing sites in Britain“ (Kinlen L.J.) und „Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia“ (Greaves M.) erwähnt. In unserer Einleitung griffen wir gerne auf das renommierte Lehrbuch „Pädiatrie: Grundlagen und Praxis“ (Lentze, M. J.; Schaub, J.; Schulte, F. J.; Spranger, J.) zurück, um einen allgemeinen Überblick betreffend maligner Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter und Impfungen zu geben.

Was die allgemeinen Impfeempfehlungen im Säuglings- und Kindesalter betrifft, halfen uns die Expertenmeinungen auf der Homepage des österreichischen Ministeriums für Gesundheit weiter.

Um einen Überblick über die allgemeine gesellschaftliche Meinung bezüglich Impfungen und deren Zusammenhang mit Krebserkrankungen zu bekommen, erwies sich die Suchmaschine Google als hilfreich.

Mithilfe der Suchmaschine Google durchsuchten wir mit den Schlagwörtern „Impfungen Krebs“ das Internet, um auf die Aktualität dieser Thematik im gesellschaftlichen Diskurs hinzuweisen.

Es kamen am 21.05.2015 403 000 Suchergebnisse. Stichprobenartig untersuchten wir die ersten 100 Suchergebnisse anhand folgender Kriterien: „impfskeptisch“, „Impfung befürwortend“, „Impfung ist eine individuelle Entscheidung“.

## **3 Ergebnisse – Resultate**

### **3.1 Die analysierten Studien**

Die folgenden Tabellen sollen einen kurzen Überblick über die von uns in der Metadatenbank Pubmed gefundenen Publikationen geben. Im Kapitel „Zusammenfassung der Studienergebnisse“ wird dann ausführlicher auf die Publikationen und deren Ergebnisse eingegangen.

Publikation	„Haemophilus Influenza type b vaccination and risk of childhood leukemia in a vaccine trial in finland“ <sup>70</sup> “	„Infant vaccinations and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the USA“ <sup>71</sup> “	„Vaccination history and risk of childhood leukaemia“ <sup>3</sup>	„Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia“ <sup>23</sup>
Autor(en)	Groves F et al.	Groves FD et al.	Ma X et al.	J D Dockerty et al.
Studienart	Fall- Studie	Fall- kontrolliert	Fall- kontrolliert	Fall- kontrolliert
Publikationsjahr	2000	1999	2005	1999
Anzahl der StudienteilnehmerInnen	114000	439	323	121
Untersuchte Impfung(en)	Haemophilus Influenza Typ B	Haemophilus Influenza Typ B	Haemophilus Influenza Typ B	Masern, Mumps, Röteln, Polio, Tuberkulose, Hepatitis B, Röteln (alleine) Masern (alleine).
Erkrankungen	Leukämie	Leukämie	Leukämie	Leukämie
Ergebnisse/ Resultate	Frühzeitige Impfungen mit der Haemophilus Typ B Impfung wirken Protektiv	Haemophilus Typ B Impfung wirkt protektiv	Haemophilus Typ B Impfung wirkt protektiv	Die Masernimpfung begünstigt das Auftreten von Leukämie
Kommentar	Ergebnissen haben keine statistische Signifikanz	-	Weitere Studien sind notwendig	Das erhöhte Risiko ist statistisch grenzwertig signifikant.

Tabelle 2: unsere analysierten Studien

Publikation	„Vaccination and the risk of childhood acute leukaemia: the ESCALE study (SFCE)“ <sup>65</sup>	„A case-control study of non-T cell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan“ <sup>72</sup>	„The Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): past medical history in children with cancer“ <sup>73</sup>	„Associations between vaccination and childhood cancers in Texas regions“ <sup>74</sup>
Autor(en)	Mallol- Mesnard N et al.	M Nishi et al.	A L Hartley et al.	Melissa A Pagaoa
Studienart	Fall- kontrolliert	Fall- kontrolliert	Fall- kontrolliert	Fall- kontrolliert
Publikationsjahr	2007	1989	1988	2011
Anzahl der StudienteilnehmerInnen	776	63	555	2800
Untersuchte Impfung(en)	Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Masern, Mumps, Röteln, HIB, Pneumokokken, Meningokokken, Tuberkulose, Hep B, Polio	Masern, Tuberkulose	Impfungen im Allgemeinen	Hep B Impfung, Polio Impfung, HIB Impfung
Erkrankungen	Leukämie	Leukämie	Krebserkrankungen im Kindesalter im Allgemeinen	Krebserkrankungen im Kindesalter im Allgemeinen, Leukämien im Speziellen
Ergebnisse/Resultate	Es konnte keine Assoziation zwischen Impfungen und Leukämien beobachtet werden	Die Ergebnisse deuten auf einen protektiven Effekt der Masern- und Tuberkuloseimpfung hin	Impfungen wirken protektiv gegenüber Krebserkrankungen	Die Ergebnisse deuten auf protektive Effekte der Hep B, Polio HIB Impfung hin.
Kommentar	-	-	-	-

Tabelle 3: unsere analysierten Studien

Publikation	„Association of childhood leukaemia with factors related to the immune system“ <sup>75</sup>	„The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study“ <sup>76</sup>	„Vaccination history and risk of non-Hodgkin lymphoma: a population-based, case-control study“ <sup>77</sup>
Autor(en)	J Schüz et al.	Petridou E et al.	Heather A Lankes et al.
Studienart	Fall- kontrolliert	Fall- kontrolliert	Fall- kontrolliert
Publikationsjahr	1999	1997	2009
Anzahl der StudienteilnehmerInnen	1184	153	387
Untersuchte Impfung(en)	Standardimmunisierungen im Allgemeinen.	Tuberkulose, Diphtherie, Tetanus, Pertussis,	Polioimpfung, Pockenimpfung, Influenzaimpfung
Erkrankungen	Leukämien	Leukämien	Non Hodgkin Lymphome
Ergebnisse/ Resultate	Eine höhere Anzahl an empfangenen Standardimmunisierungen wirkt protektiv gegenüber Leukämien	Die Tuberkulose-, Diphtherie-, Tetanus-, Pertussis Impfung begünstigt die Entstehung von Leukämien	Der Polio und Pockenimpfung wird ein protektiver Effekt zugeschrieben, die Influenzaimpfung begünstigt das Auftreten von Non Hodgkin Lymphomen
Kommentar	Weitere Studien sind notwendig, um diesen statistisch signifikanten Zusammenhang zu bestätigen	Die Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant	-

Tabelle 4: unsere analysierten Studien

### **3.2 Zusammenfassung der Studienergebnisse**

Es wurden 11 Publikationen<sup>3, 23, 65, 70, 71, 72, 73, 74, 76, 75, 77</sup>, gefunden, die unseren Anforderungen entsprachen. 10 Fall-kontrollierte Studien<sup>3, 23, 65, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77</sup>, und eine Fallstudie<sup>70</sup>.

9 Publikationen beschreiben den Zusammenhang zwischen frühkindlichen Impfungen und Leukämien.<sup>3, 23, 65, 70, 71, 72, 74, 75, 76</sup> 2 Publikationen beschreiben den Zusammenhang zwischen frühkindlichen Impfungen und Krebserkrankungen im Allgemeinen.<sup>73, 74</sup> Eine davon beschreibt darüber hinaus im Speziellen den Zusammenhang mit Leukämien<sup>74</sup>.

Eine Publikation beschreibt den Zusammenhang zwischen frühkindlichen Impfungen und Non Hodgkin Lymphomen<sup>77</sup>.

8 Literaturstellen deuten darauf hin, dass frühkindliche Impfungen im Allgemeinen, einen protektiven Effekt im Zusammenhang mit malignen Erkrankungen haben,<sup>3, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 77</sup> wobei angemerkt werden muss, dass nur 3 Publikationen zu statistisch signifikanten Ergebnissen kamen.<sup>3, 75, 73</sup>

4 Literaturstellen deuten auf den protektiven Effekt der Haemophilus Typ B Impfung im Zusammenhang mit Leukämien hin.<sup>3, 70, 71, 74</sup>

Eine Publikation steht Impfungen neutral gegenüber und erkennt keinen Zusammenhang zwischen frühkindlichen Impfungen und Krebserkrankungen<sup>65</sup>.

In 3 Publikationen deuten Studienergebnisse darauf hin, dass bestimmte Impfstoffe mit einem erhöhten Risiko an Krebs zu erkranken verbunden sind,<sup>23, 76, 77</sup> wobei angemerkt werden muss, dass die Autoren dieser Publikationen darauf hinweisen, dass die Studienergebnisse statistisch grenzwertig signifikant seien, beziehungsweise dass die Ergebnisse keine signifikante statistische Relevanz hätten.

Die Ergebnisse einer Publikation lassen vermuten, dass der Polioimpfstoff und der Tuberkuloseimpfstoff einen protektiven Effekt gegenüber Non Hodgkin Lymphomen und Leukämien haben<sup>77</sup>. Die Ergebnisse einer weiteren Publikation deuten darauf hin, dass der Masern- und Tuberkulose Impfstoff einen protektiven Effekt gegenüber Leukämien hat.<sup>72</sup> Die Studienergebnisse einer weiteren Publikation legen nahe, dass der Hepatitis B-, Polio- und der Haemophilus Typ B Impfstoff einen protektiven Effekt gegenüber malignen Erkrankungen im Allgemeinen hat.<sup>74</sup>

Eine Publikation deutet darauf hin, dass der Tuberkulose- und der Diphtherie-Tetanus- Pertussis- Impfstoff die Entstehung von Leukämien begünstigen könnten<sup>76</sup>, wobei diese Ergebnisse keine signifikante statistische Relevanz haben. Dem Masern Impfstoff wird ebenfalls in einer Publikation zugeschrieben, dass er das Auftreten von Leukämien begünstigen würde,<sup>23</sup> wobei auch hier darauf hingewiesen werden muss, dass diese Ergebnisse statistisch grenzwertig signifikant sind. Die Ergebnisse einer Publikation deuten darauf hin, dass der Influenza Impfstoff das Auftreten von Non Hodgkin Lymphomen begünstigt.<sup>77</sup>

In den folgenden Diagrammen veranschaulichen wir zum einen, dass der bisherige Forschungsschwerpunkt im Zusammenhang zwischen Impfungen und maligner Erkrankungen auf dem Zusammenhang zwischen Impfungen und Leukämien lag, zum anderen zeigen wir anschaulich, dass dem Haemophilus Typ B Impfstoff die bisher protektivste Wirkung vor malignen Erkrankungen zugeschrieben wird. Ebenso wollen wir einen Gesamtüberblick geben, zu welchen Ergebnissen unsere Publikationen im Zusammenhang von Impfungen und maligner Erkrankungen kamen.

Folgendes Diagramm soll die Zahl der StudienteilnehmerInnen unserer analysierten Publikationen und damit auch deren statistische Relevanz veranschaulichen. (Heather A Lankes et al.<sup>77</sup>, Schütz et al.<sup>75</sup>, Petridou E et al.<sup>76</sup>, A L Hartley et al.<sup>73</sup>, M Nishi et al.<sup>72</sup>, J D Dockerty et al.<sup>23</sup>, Mallol- Mesnard et al.<sup>65</sup>, Ma X et al.<sup>3</sup>, Groves FD et al.<sup>71</sup>.)

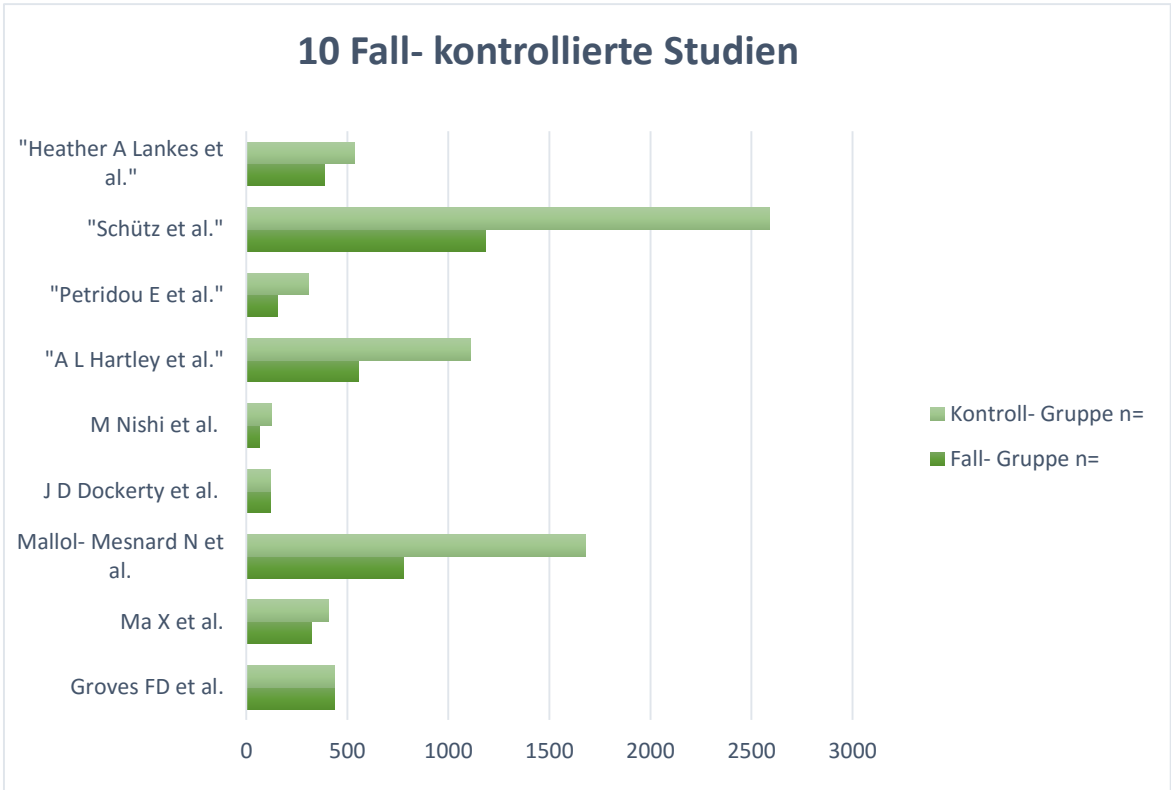


Diagramm 1: 10 Fall-kontrollierte Studien

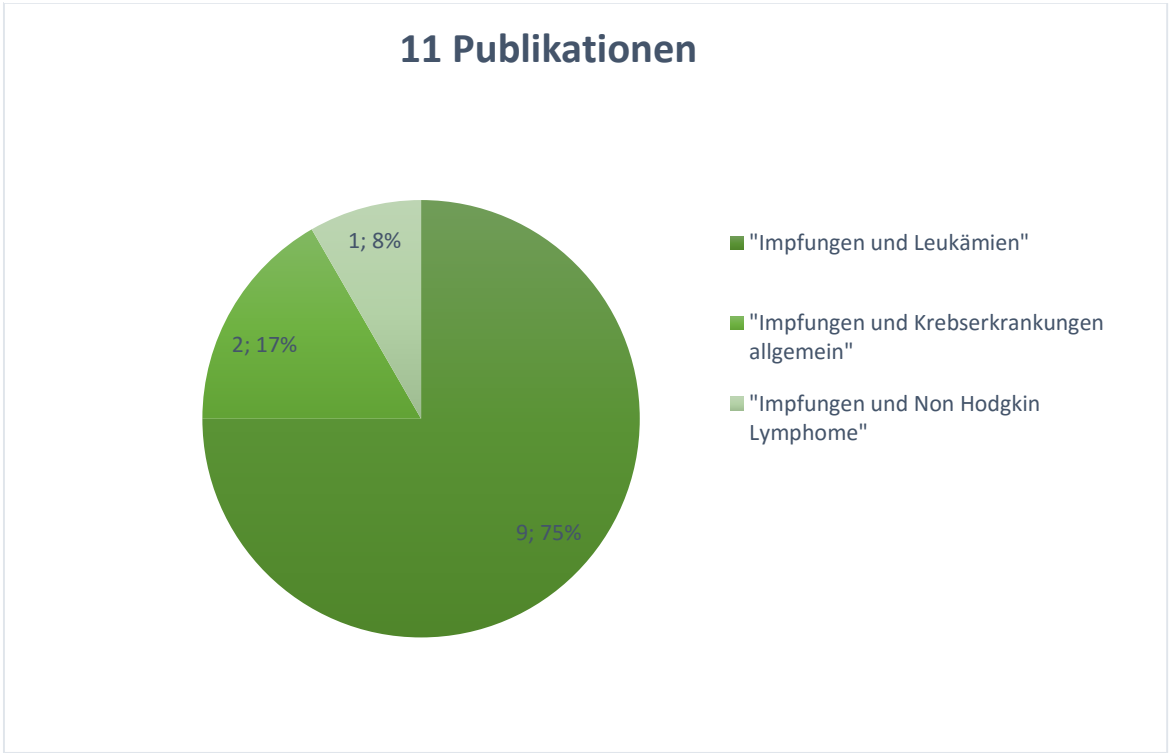


Diagramm 2: 11 Publikationen

## "Literaturstellen, die auf einen protektiven Effekt von Impfungen hindeuten"

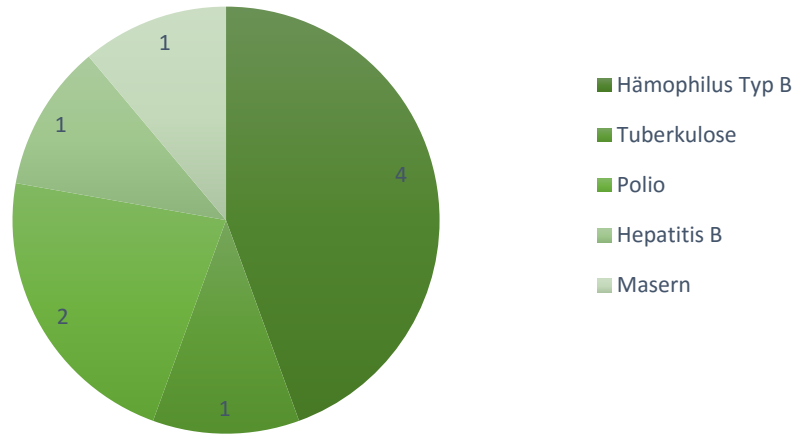


Diagramm 4: Literaturstellen, die auf einen protektiven Effekt von Impfungen hindeuten

## 12 Literaturstellen betreffend Impfungen und malignen Erkrankungen

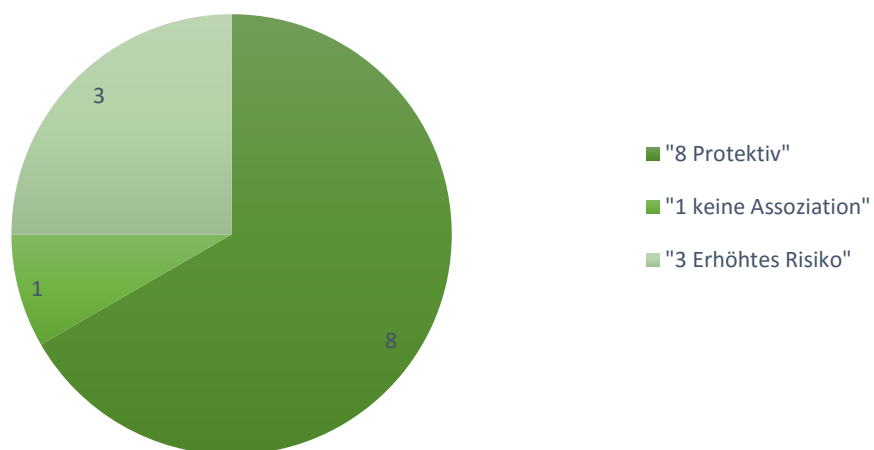


Diagramm 3: 12 Literaturstellen betreffend Impfungen und malignen Erkrankungen

### 3.2.1 Zusammenfassungen der einzelnen Studien

Entsprechend der „Delayed Infection Hypothesis“, welche postuliert, dass verspätete frühkindliche Infektionen mit einem erhöhten Risiko an Leukämie zu erkranken assoziiert sind, zeigte die klinische Studie **„Haemophilus Influenza type b vaccination and risk of childhood leukemia in a vaccine trial in finland,“** welche an 114 000 Kindern in Finnland im Zeitraum zwischen 1986 und 1987 durchgeführt wurde, dass Kinder, die eine verspätete Einzeldosis-Immunsierung in Form einer Impfung gegen Haemophilus Influenza Typ B erhielten, eher an Leukämie erkrankten, als Kinder, die zeitlich früher mehrere Impfdosen erhielten. Von den 114 000 Kindern erhielt die früh-immunisierte Impfgruppe 4 Impfdosen zwischen dem 3. und 12. Lebensmonat, die spät-immunisierte Impfgruppe erhielt nur eine Impfdosis im 24. Lebensmonat. Von den 114 000 Kindern erkrankten 77 an Leukämie. 33 davon aus der früh-immunisierten Gruppe und 44 aus der spät-immunisierten Gruppe, relative Risiko = 0,72; 95 %; CI 0,46 bis 1,13. Eine statistische Signifikanz lässt sich daraus jedoch nicht herleiten und weitere Studien sind nötig.<sup>70</sup>

Die Studie **„Infant vaccinations and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the USA,“** welche die Impfgeschichte von 439 leukämiekranken Kindern (Fallgruppe) in Amerika im Alter zwischen 0 und 14 Jahren in einem Telefoninterview untersuchte und mit der Impfgeschichte von nicht an Leukämie erkrankten Kindern (Kontrollgruppe) verglich, kam zu dem Ergebnis, dass Kinder, welche die konjugierte Haemophilus Influenza Typ B Impfung erhielten, im Vergleich zu Kindern, die diese Impfung nicht erhielten, ein reduziertes Risiko hatten an Leukämie zu erkranken. Der Studienzeitraum war von 1989 bis 1993. Das Alter, in dem die Kinder die Impfung erhielten, spielte in dieser Studie keine signifikante Rolle. 47 % der Fälle erhielten keine Haemophilus Typ B Impfung, 53 % der Kontrollgruppe erhielten die Haemophilus Typ B Impfung, relative Risiko = 0,73; 95 %; CI = 0,50 bis 1,06. Es sind weitere Studien notwendig, um die Hypothese zu bestätigen.<sup>71</sup>

Die amerikanische Studie **„Vaccination history and risk of childhood leukaemia“** postuliert den signifikant protektiven Effekt der Haemophilus Typ B Impfung gegen Leukämie. In dieser Studie sah man sich die Impfgeschichte von 323 an Leukämie erkrankten Kindern (Fallgruppe) im Alter von 0-14 Jahren an und verglich diese mit einer Kontrollgruppe bestehend aus 409 Kindern. Diese Studie

wies darauf hin, dass Kinder, die mehr als 2 Impfungen gegen Haemophilus Influenza Typ B erhielten, ein reduziertes Risiko hatten an Leukämie zu erkranken, als Kinder, die weniger als 2 Impfungen erhielten, (Odds Ratio = 0,55; 95 %; CI 0,32 bis 0,94.) Die Odds Ratio für jede einzelne Haemophilus Typ B Impfdosis betrug 0,81, (95 %; CI = 0,68 bis 0,96).<sup>3</sup>

In der Studie „**Vaccination and the risk of childhood acute leukaemia: the ESCALE study (SFCE)**“, welche in den Jahren 2003 und 2004 durchgeführt wurde, wurden in Frankreich in den Jahren 2003 und 2004 in einem Telefoninterview 776 Mütter leukämiekranker Kinder (Fallgruppe) interviewt, eine Kontrollgruppe bestehend aus 1 681 Mütter wurde ebenso interviewt. In diesem Interview wurde unter anderem die Impfgeschichte des Kindes erörtert. Es wurde keine Assoziationen zwischen Impfungen und kindlicher Leukämie gefunden. Es wurde keine Beziehung zwischen dem Risiko an Leukämie zu erkranken und der Anzahl an erhaltenen Impfungen und der Anzahl an erhaltener Einzeldosen einer speziellen Impfung gefunden. Ebenso wurde kein Hinweis gefunden, dass „frühe“ Impfungen protektiver wären als „späte“. Im Großen und Ganzen zeigte die Studie keinen Hinweis darauf, dass Impfungen in der Entstehung einer Leukämie eine Rolle spielen.<sup>65</sup>

„**Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia**“ ist eine Fall-kontrollierte Studie aus dem Jahr 1999, die in Neuseeland durchgeführt wurde und unter anderem die Impfgeschichte von 121 leukämiekranken Kindern (Fallgruppe) mit der Impfgeschichte von 121 nicht an Leukämie erkrankten Kindern (Kontrollgruppe) verglich. Diese Studie erkennt ein erhöhtes Risiko an Leukämie zu erkranken, bei Kindern, die gegen Masern geimpft wurden (Masernimpfung alleine).

Dieser Anstieg ist jedoch statistisch grenzwertig signifikant, Odds Ratio=1,9; 95 %; CI = 1,0 bis 3,5.

In derselben Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Anzahl der erhaltenen Impfungen und dem Risiko an Leukämie zu erkranken erkannt werden.<sup>23</sup>

Die Fall- kontrollierte Studie „**A case-control study of non-T cell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan**“ aus dem Jahr 1989 beschreibt ein vermindertes Risiko an Leukämie zu erkranken bei Kindern, die gegen Masern geimpft wurden, relatives Risiko = 0,2; 95 %; CI = 0,0 bis 1,0. In

dieser Studie wurden 63 Mütter leukämiekranker Kinder interviewt, unter anderem wurde deren Impfgeschichte mit 126 Kindern, die nicht an Leukämie erkrankt waren, verglichen. Durchgeführt wurde diese Studie in Hokkaido (Japan). Ebenso beschreibt die Publikation ein vermindertes Risiko an Leukämie zu erkranken bei Kindern, die gegen Tuberkulose geimpft wurden, relatives Risiko = 0,2; 95 %; CI 0,1 bis 0,7.<sup>72</sup>

Die Studie „**The Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): past medical history in children with cancer**“ untersuchte die medizinische Vorgeschichte von 555 an Krebs erkrankten Kindern unter 15 Jahren (Fallgruppe) und verglich diese mit der medizinische Vorgeschichte von 1 110 Kindern, welche nicht an Krebs erkrankt waren (Kontrollgruppe). Diese amerikanische Studie aus dem Jahr 1988 fand ein signifikant erhöhtes Risiko an Krebs zu erkranken bei Kindern, die keine Standardimmunisierungen erhalten hatten, relatives Risiko = 3,58; 95 %; CI 1,57 – 8,15; p- Wert = 0,005.<sup>73</sup>

Die Studie „**Associations between vaccination and childhood cancers in Texas regions**“ untersuchte die Zusammenhänge zwischen Impfungen und kindlicher Krebserkrankungen in Texas. In dieser Studie wurde die Impfgeschichte von 2 800 krebskranken Kindern im Alter zwischen 2 und 17 Jahren, die in Texas geboren wurden, mit der Impfgeschichte von 11 200 gesunden Kindern im Alter zwischen 2 und 17 Jahren, die in Texas geboren wurden, verglichen. Die Studie kam zu dem Schluss, dass eine höhere Durchimpfungsrate gegen Hepatitis B mit einem verminderten Risiko an jeglicher Form von Krebs zu erkranken verbunden ist (Odds Ratio = 0,81, 95 %; CI: 0,67 bis 0,98). Eine erhöhte Durchimpfungsrate vermindert laut dieser Studie das Risiko an Leukämien zu erkranken (Odds Ratio = 0,63, 95 %; CI: 0,46 bis 0,88). Ebenso ist eine erhöhte Durchimpfungsrate mit dem deaktivierten Polioimpfstoff mit einem verminderten Auftreten von Leukämien verbunden (Odds Ratio = 0,67, 95 %; CI: 0,49 bis 0,92). In Regionen mit einer erhöhten Durchimpfungsrate gegen Haemophilus Influenza Typ B fand sich auch ein vermindertes Risiko an akuter lymphatischer Leukämie zu erkranken (Odds Ratio = 0,58; 95 %; CI: 0,42 bis 0,82).<sup>74</sup>

Die griechische Studie „**The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study**“ aus dem Jahre 1997 verglich unter anderem die Impfgeschichte von 153 an Leukämie erkrankten Kindern (Fallgruppe) mit der Impfgeschichte von 306 nicht an Leukämie erkrankten Kindern (Kontrollgruppe).

Die Ergebnisse dieser Fall-kontrollierten Studie deuten darauf hin, dass weder die Tuberkuloseimpfung noch die Impfung gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis protektiv gegen Leukämie wären. Die Daten dieser Studie deuten eher auf das Gegenteil hin, wobei diese Ergebnisse statistisch nicht signifikant sind. 22 leukämiekranken Kinder (14,4 % der Fälle) erhielten eine Tuberkuloseimpfung, während 40 gesunde Kinder (13,3 % der Kontrollgruppe) keine Tuberkuloseimpfung erhielten. 17,7 % der leukämiekranken Kinder erhielten eine oder mehrere Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis, während 14,0 % der gesunden Kinder keine Impfung erhielten.<sup>76</sup>

Die Fall- kontrollierte Studie **„Association of childhood leukaemia with factors related to the immune system“** aus dem Jahre 1999 wurde in Deutschland durchgeführt und verglich unter anderem die Impfgeschichte von 1 184 an Leukämie erkrankten Kindern mit der Impfgeschichte von 2 588 nicht an Leukämie erkrankten Kindern. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass eine höhere Anzahl an empfangenen Routineimpfungen, mit einem verminderten Risiko an Leukämie zu erkranken, verbunden ist. Odds Ratio für 0-3 routinemäßig empfangene Impfungen = 3,2; 95 %; CI = 2,3 bis 4,6. Odds Ratio für 4-6 routinemäßig empfangene Impfungen = 1,5; 95 %; CI = 1,3 bis 1,9. Die Autoren der Studie empfehlen aufgrund dieser statistisch signifikanten Zusammenhänge zwischen der Anzahl an empfangenen Impfungen und dem Risiko an Leukämien zu erkranken weitere Forschungen.<sup>75</sup>

Die bevölkerungsbasierende Fall-kontrollierte Studie **„Vaccination history and risk of non-Hodgkin lymphoma: a population-based, case-control study“** beschreibt den Zusammenhang zwischen der Polioimpfung, der Tuberkuloseimpfung und der Influenzaimpfung mit dem Auftreten von Non Hodgkin Lymphomen. Dafür wurde in Nebraska in den Jahren 1999 bis 2002 unter anderem die Impfgeschichte von 387 PatientInnen mit Non Hodgkin Lymphom (Fallgruppe) mit der Impfgeschichte von 535 gesunden Menschen (Kontrollgruppe) verglichen. Diese Studie kam zu dem Schluss, dass die Polioimpfung im Zusammenhang mit Non Hodgkin Lymphomen protektiv ist, (Odds Ratio = 0,59; 95 %; CI = 0,40–0,87). Die Pockenimpfung hat laut dieser Studie ebenso protektive Effekte, (Odds Ratio = 0,71; CI = 0,51–0,98). Zum anderen deutet dieselbe Studie darauf hin, dass Influenzaimpfungen das Risiko an Non Hodgkin Lymphomen zu erkranken, erhöhen, (Odds Ratio = 1,53; CI = 1,14–2,06).<sup>77</sup>

### 3.3 Impfungen im Gesellschaftlichen Diskurs

Die Ergebnisse unserer Internetrecherche mithilfe der Suchmaschine Google lauten folgendermaßen: Es kamen am 21.05.2015 403.000 Suchergebnisse. Stichprobenartig untersuchten wir die ersten 100 Suchergebnisse anhand folgender Kriterien: „impfskeptisch“, „Impfung befürwortend“, „Impfung ist eine individuelle Entscheidung“. Wir untersuchten analog zu unserer Pubmed-Recherche das Internet mithilfe der Suchmaschine Google anhand folgender Begriffe: „Impfungen Krebs“.

In der Gruppe „Impfung befürwortend“ spielte die relativ neue HPV- Impfung und deren protektive Wirkung vor Gebärmutterhalskrebs die bedeutendste Rolle.<sup>78</sup>

In der Gruppe „impfskeptisch“ wird auf den jeweiligen Internetseiten von schwerwiegenden Impfnebenwirkungen berichtet, die bis hin zum unerklärlichen Tod aufgrund einer Impfung führen können.<sup>79</sup> Ebenso wird davon berichtet, dass durchgemachte Infektionen präventiv wirken würden und vor Krebserkrankungen schützen würden. Umgekehrt wird darauf geschlossen, dass Impfungen das Immunsystem langfristig schwächen würden und in weiterer Folge das Auftreten maligner Erkrankungen begünstigen würden.<sup>80</sup>

Eine große Skepsis gegenüber den so genannten Impfstoffadjuvantien konnten wir in der Gruppe „impfskeptisch“ ebenso feststellen.<sup>81</sup>

Das nachfolgende Diagramm soll die Ergebnisse unserer Recherche weiter veranschaulichen.

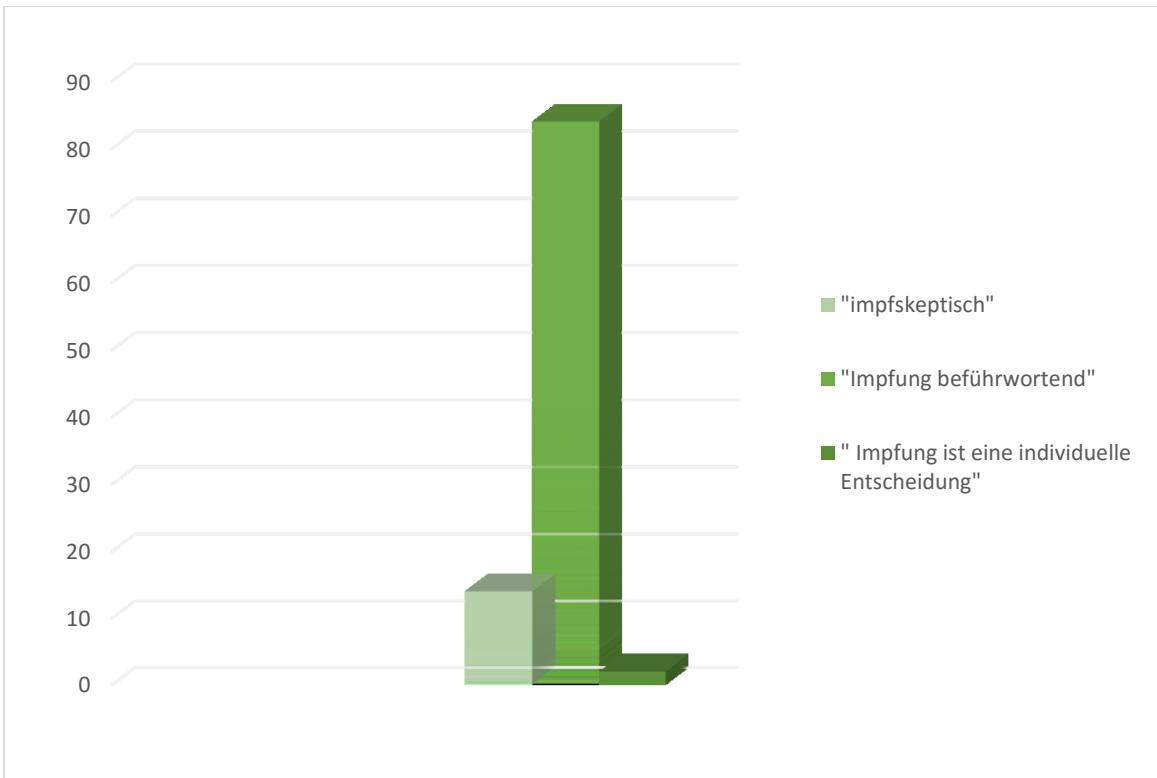


Diagramm 5: Ergebnisse unserer Google-Recherche

## 4 Diskussion

Welche Rolle Impfungen im Kindesalter in der Entstehung von Krebserkrankungen tatsächlich spielen, kann derzeit wissenschaftlich noch nicht einwandfrei beantwortet werden, da die bisherigen Forschungsergebnisse zu dieser Fragestellung eine zu große Heterogenität aufweisen und zu wenige Studien diesbezüglich zu statistisch signifikanten Ergebnissen kamen. Wir möchten mit unserer Diplomarbeit darauf hinweisen, dass diesbezüglich weiterer Forschungsbedarf besteht. Da sich „Impfmüdigkeit“ bezüglich der so genannten Herdenimmunität heutzutage als gesellschaftliches Problem darstellt, können sich weiterführende Studien, die die potentiell weitreichenden protektiven Effekte von Impfungen unterstreichen, gesellschaftlich als sehr nützlich erweisen und dabei helfen bestehende Vorurteile und Ängste gegenüber Impfungen abzubauen. Wir fanden 3 Publikationen,<sup>3,73,75</sup> die auf einen signifikant protektiven Effekt von Impfungen im Zusammenhang mit malignen Erkrankungen hindeuten.

Da die bisherigen Forschungsergebnisse bezüglich Krebserkrankungen im Kindes- und Jugendalter auf die multifaktorielle Ätiologie eben dieser Krankheitsgruppe hinweisen, erweist es sich generell als schwierig einen speziellen Faktor (in unserem Fall Impfungen) auf dessen Zusammenhang in der Entstehung maligner Erkrankungen zu untersuchen. Geografische Faktoren können sich als Störfaktoren in den von uns gefundenen Fall-kontrollierten Studien erweisen, wenn beispielsweise StudienteilnehmerInnen der Fallgruppe (krebserkrankte Kinder) näher an einem Atomkraftwerk wohnen als StudienteilnehmerInnen der Kontrollgruppe (gesunde Kinder), da ionisierende Strahlungen erwiesenermaßen kanzerogen wirken. Dies könnte ein Störfaktor in der so genannten Texas-Studie sein.<sup>74</sup> Die individuelle Belastung an diagnostischer ionisierender Strahlung im Rahmen von Röntgenuntersuchungen oder gar Computertomografieuntersuchungen kann sich diesbezüglich ebenso als Störfaktor erweisen.

Die Autoren von 2 Publikationen<sup>71,65</sup> befragten telefonisch die Mütter nach der Impfgeschichte ihrer leukämiekranken Kinder beziehungsweise nicht-leukämiekranken Kinder. Als Störfaktor in diesen Studien kann sich die lückenhafte Erinnerung der Mütter erweisen.

Die Studie „Vaccination history and risk of childhood leukaemia“<sup>3</sup> postuliert den statistisch signifikant protektiven Effekt der Haemophilus Typ B Impfung

gegenüber Leukämien. Daneben fanden wir 3 weitere Studien,<sup>70,71,74</sup> deren Ergebnisse bezüglich der Haemophilus Typ B Impfung ebenso auf protektive Effekte hindeuten, jedoch ohne signifikante statistische Relevanz zu erreichen. Weitere Studien sind notwendig, um die potentiell protektiven Effekte der Haemophilus Typ B Impfung zu bestätigen.

Ein weiteres Forschungsgebiet könnte der Zusammenhang zwischen dem Haemophilus Typ B Erreger und der Entstehung von Leukämien darstellen.

In 8 gefundenen Publikationen<sup>23,65,70,71,72,74,76,77</sup> konnten keine statistisch signifikanten Ergebnisse erreicht werden. Von diesen deuten die Studienergebnisse von 6 Publikationen<sup>65,70,71,72,77,74</sup> auf die protektiven Mechanismen von frühkindlichen Impfungen im Zusammenhang mit Krebserkrankungen hin und geben die Empfehlung ab, dass weitere Studien notwendig seien, um die gefundenen Resultate zu bestätigen.

Als Problem, in der Erstellung unserer Diplomarbeit, sei diesbezüglich erwähnt, dass wir nur 3 Publikationen<sup>3,73,75</sup> mit statistisch signifikanten Ergebnissen fanden. Die Studienergebnisse von 3 Publikationen<sup>23,76,77</sup> deuten bei geimpften Kindern auf ein erhöhtes Risiko hin, an Krebs zu erkranken, wobei hierzu angemerkt werden muss, dass die Ergebnisse dieser Publikationen statistisch grenzwertig signifikant sind.

Ein weiterer Grund für die Heterogenität, der von uns gefundenen Publikationen, könnte deren beachtliche globale Verteilung sein. Wir fanden eine Publikation aus Griechenland,<sup>76</sup> eine Publikation aus Finnland,<sup>70</sup> eine Publikation aus Japan,<sup>72</sup> eine Publikation aus Deutschland,<sup>75</sup> 4 aus den Vereinigten Staaten von Amerika,<sup>71,3,74,77</sup> eine aus England,<sup>73</sup> eine aus Frankreich,<sup>65</sup> eine aus Neuseeland.<sup>23</sup> Mit der beachtlichen globalen Verteilung gehen verschiedene genetische Pools und verschiedene Umwelteinflüsse (beispielsweise UV-Strahlung) einher, die als Störfaktoren die Studienergebnisse beeinflussen können.

Die Ergebnisse unserer Google-Recherche weisen auf eine überwiegend positive Meinung der Gesellschaft gegenüber Impfungen im Zusammenhang mit Krebs hin.

Ein „Problem“ in der Durchführung von weiteren Studien hinsichtlich unserer Fragestellung ist die allgemein hohe Durchimpfungsrate in der österreichischen Bevölkerung. Es wird sich als schwierig erweisen eine repräsentative

Kontrollgruppe von nicht Geimpften zu finden. In Österreich betrug die Durchimpfungsrate für die erste Masern- Mumps- Röteln- Impfung, für die Jahrgänge 2003, zwischen 93 und 100 %.<sup>82</sup>

Nicht geimpfte Kinder leben erfahrungsgemäß in einem anderen Umfeld als geimpfte Kinder. Meistens wachsen diese Kinder in dem sogenannten „alternativen“ Umfeld auf. Dementsprechend wird es sich als schwierig erweisen eine nicht geimpfte Kontrollgruppe mit einer in ihrer Lebensweise möglichst ähnlichen, geimpften Fallgruppe zu vergleichen, da sich die so genannte „alternative Szene“ vor allem hinsichtlich Lebensweise (zum Beispiel in der Ernährung: BIO- Produkte, vegetarische- und vegane Ernährung) von der Allgemeinheit unterscheidet.

Prospektive Fall-kontrollierte Studien erweisen sich in unserer Fragestellung als wenig zielführend, da erwartungsgemäß nur ein geringer Prozentsatz der StudienteilnehmerInnen, an einer malignen Erkrankung erkranken wird. In Österreich erkranken jährlich etwa 200 Kinder bis zum vollendeten 14. Lebensjahr und etwa 120 Jugendliche im Alter von 15 bis 19 Jahren neu an Krebs.<sup>83</sup>

Des Weiteren würde sich die Randomisierung in prospektiven Fall-kontrollierten Studien vor allem hinsichtlich der Frage, wer geimpft wird und wer nicht, als problematisch beziehungsweise unethisch erweisen.

Ob – und wenn ja, welchen – Einfluss Impfungen im Kindesalter auf die Inzidenz von malignen Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter nun haben, kann derzeit wissenschaftlich nicht einwandfrei beantwortet werden, da es diesbezüglich noch zu wenige Studien mit statistisch signifikanten Ergebnissen gibt und die bisherigen Studienergebnisse diesbezüglich eine zu große Heterogenität aufweisen.

## 5 Literaturverzeichnis

---

<sup>1</sup> Lentze, M. J.; Schaub, J.; Schulte, F. J.; Spranger, J.; (2007). Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer, 3, 1287.

<sup>2</sup> Lentze, M. J.; Schaub, J.; Schulte, F. J.; Spranger, J.; (2007). Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer, 3, 1288.

<sup>3</sup> Ma X, Does MB, Metayer C, Russo C, Wong A, Buffler PA. Vaccination history and risk of childhood leukaemia. *Int J Epidemiol* 2005 Oct;34(5):1100-1109.

<sup>4</sup> Gwack J, Park SK, Lee EH, Park B, Choi Y, Yoo KY. Hepatitis B vaccination and liver cancer mortality reduction in Korean children and adolescents. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(9):2205-2208.

<sup>5</sup> Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009 Oct 7;101(19):1348-1355.

<sup>6</sup> McMahon BJ, Bulkow LR, Singleton RJ, Williams J, Snowball M, Homan C, et al. Elimination of hepatocellular carcinoma and acute hepatitis B in children 25 years after a hepatitis B newborn and catch-up immunization program. *Hepatology* 2011 Sep 2;54(3):801-807.

<sup>7</sup> Lentze, M. J.; Schaub, J.; Schulte, F. J.; Spranger, J.; (2007). Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer, 3, 1289.

<sup>8</sup> Wiemels J. Perspectives on the causes of childhood leukemia. *Chem Biol Interact* 2012 Apr 5;196(3):59-67.

<sup>9</sup> Lentze, M. J.; Schaub, J.; Schulte, F. J.; Spranger, J.; (2007). Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer, 3, 1295.

- 
- <sup>10</sup> Schrappe M, Creutzig U. Akute lymphoblastische (ALL) und akute myeloische (AML) Leukämie im Kindesalter Interdisziplinäre Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft und der Gesellschaft für Pädiatrischen Onkologie und Hämatologie. 2008; Available at: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/025-014\\_abgelaufen.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-014_abgelaufen.pdf). Accessed 4/16, 2015.
- <sup>11</sup> Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2013 Jun 1;381(9881):1943-1955.
- <sup>12</sup> Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012 Jan-Feb;62(1):10-29.
- <sup>13</sup> Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet* 2008 Mar 22;371(9617):1030-1043.
- <sup>14</sup> Greaves MF, Maia AT, Wiemels JL, Ford AM. Leukemia in twins: lessons in natural history. *Blood* 2003 Oct 1;102(7):2321-2333.
- <sup>15</sup> Daniel JA, Nussenzweig A. Roles for histone H3K4 methyltransferase activities during immunoglobulin class-switch recombination. *Biochim Biophys Acta* 2012 Jul;1819(7):733-738.
- <sup>16</sup> Cowell IG, Austin CA. Mechanism of generation of therapy related leukemia in response to anti-topoisomerase II agents. *Int J Environ Res Public Health* 2012 Jun;9(6):2075-2091.
- <sup>17</sup> Emerenciano M, Meyer C, Mansur MB, Marschalek R, Pombo-de-Oliveira MS, Brazilian Collaborative Study Group of Infant Acute Leukaemia. The distribution of MLL breakpoints correlates with outcome in infant acute leukaemia. *Br J Haematol* 2013 Apr;161(2):224-236.
- <sup>18</sup> Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006 Mar;6(3):193-203.

- 
- <sup>19</sup> Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994 Feb;137(2 Suppl):S68-97.
- <sup>20</sup> Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997 Feb;70:130-139.
- <sup>21</sup> Ward G. The infective theory of acute leukaemia. *Br J Child Dis.* 1917;14:10–20.
- <sup>22</sup> Lentze, M. J.; Schaub, J.; Schulte, F. J.; Spranger, J.; (Jahr). *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis.* Springer, 3, 1296.
- <sup>23</sup> Dockerty JD, Skegg DC, Elwood JM, Herbison GP, Becroft DM, Lewis ME. Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1999 Jul;80(9):1483-1489.
- <sup>24</sup> Kinlen LJ. Childhood Leukemia, Military Aviation Facilities, and Population Mixing. *Environmental Health Perspectives.* 2004;112(14):A797-A798.
- <sup>25</sup> Kinlen LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995 Jan;71(1):1-5.
- <sup>26</sup> Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish New Town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet.* 1988;ii:1323–27.
- <sup>27</sup> Kinlen L, Doll R. Population mixing and childhood leukaemia: Fallon and other US clusters. *Br J Cancer* 2004 Jul 5;91(1):1-3.
- <sup>28</sup> Greaves MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988 Feb;2(2):120-125.

- 
- <sup>29</sup> Neglia JP, Severson RK, Linet MS. A reply to M. F. Greaves: toward a testable etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1990 Jul;4(7):517-21; discussion 522.
- <sup>30</sup> Greaves MF. Aetiology of acute leukaemia. *Lancet* 1997 Feb 1;349(9048):344-349.
- <sup>31</sup> Greaves M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 2006 Mar;6(3):193-203.
- <sup>32</sup> Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis." *Thorax*. 2000;55(Suppl 1):S2-S10.
- <sup>33</sup> Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002 Apr 19;296(5567):490-494.
- <sup>34</sup> Gutensohn N, Cole P. Childhood social environment and Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1981 Jan 15;304(3):135-140.
- <sup>35</sup> Beatty J. Viral causes of feline lymphoma: retroviruses and beyond. *Vet J* 2014 Aug;201(2):174-180.
- <sup>36</sup> Voitl P, Kraml P. Haemophilus Influenza Typ b. 2000; Available at: <http://www.netdokter.at/gesundheit/impfung/haemophilus-Influenza-typ-b-5529>. Accessed 5/18, 2015.
- <sup>37</sup> Rendi-Wagner P, Jean- Paul K. Impfplan Österreich 2015. 2015.
- <sup>38</sup> Rappuoli R, Pizza M, Del Giudice G, De Gregorio E. Vaccines, new opportunities for a new society. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 Aug 26;111(34):12288-12293.

---

<sup>39</sup> Lentze, M. J.; Schaub, J.; Schulte, F. J.; Spranger, J.; (2007). Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer, 3, 80.

<sup>40</sup> Ross S. Federman. Understanding Vaccines: A Public Imperative. Yale J Biol Med. 2014 Dec; 87(4): 417–422. Published online 2014 Dec 12.

<sup>41</sup> Mauritz E. Impfmüdigkeit ist Wohlstandsproblem. 2014; Available at: <http://kurier.at/lebensart/gesundheit/impfmuedigkeit-ist-wohlstandsproblem/62.142.518>. Accessed 4/16, 2015.

<sup>42</sup> Red da. Riskante Impfmüdigkeit in Europa. 2012; Available at: <http://derstandard.at/1348284938785/Riskante-Impfmuedigkeit-in-Europa>. Accessed 4/16, 2015.

<sup>43</sup> Lentze, M. J.; Schaub, J.; Schulte, F. J.; Spranger, J.; (2007). Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer, 3, 81.

<sup>44</sup> Lentze, M. J.; Schaub, J.; Schulte, F. J.; Spranger, J.; (2007). Pädiatrie: Grundlagen und Praxis. Springer, 3, 82.

<sup>45</sup> Willis NJ. Edward Jenner and the eradication of smallpox. Scott Med J 1997 Aug;42(4):118-121.

<sup>46</sup> Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2005 Jan;18(1):21-25.

<sup>47</sup> Hilleman MR. Vaccines in historic evolution and perspective: a narrative of vaccine discoveries. J Hum Virol 2000 Mar-Apr;3(2):63-76.

<sup>48</sup> Pasteur L. De l'attenuation du virus du cholera des poules. C R Acad Sci Paris. 1880;91:673-680. French

---

<sup>49</sup> Pasteur L. Méthode pour prévenir la rage après morsure C R Acad Sci Paris. 1885;101:765-772.French

<sup>50</sup> Fox CB, Kramer RM, Barnes VL, Dowling QM, Vedvick TS. Working together: interactions between vaccine antigens and adjuvants. *Ther Adv Vaccines* 2013 May;1(1):7-20.

<sup>51</sup> Seubert A, Monaci E, Pizza M, O'Hagan DT, Wack A. The adjuvants aluminum hydroxide and MF59 induce monocyte and granulocyte chemoattractants and enhance monocyte differentiation toward dendritic cells. *J Immunol* 2008 Apr 15;180(8):5402-5412.

<sup>52</sup> Sadanand S. Vaccination: the present and the future. *Yale J Biol Med* 2011 Dec;84(4):353-359.

<sup>53</sup> Mauritz E. Impfmüdigkeit ist Wohlstandsproblem. 2014; Available at: <http://kurier.at/lebensart/gesundheit/impfmuedigkeit-ist-wohlstandsproblem/62.142.518>. Accessed 4/16, 2015.

<sup>54</sup> Lentze, M. J.; Schaub, J.; Schulte, F. J.; Spranger, J.; (2007). *Pädiatrie: Grundlagen und Praxis*. Springer, 3, 83.

<sup>55</sup> Ascherio A, Zhang S, Hernan M, Olek M, Coplan P, Brodovicz K. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis: case-control studies. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 Oct;25(10):927-929.

<sup>56</sup> Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdes V, Vukusic S, Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. Vaccines in Multiple Sclerosis Study Group. *N Engl J Med* 2001 Feb 1;344(5):319-326.

- 
- <sup>57</sup> Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Feb 15;2:CD004407.
- <sup>58</sup> Baumhackl U, Franta C, Retzl J, Salomonowitz E, Eder G. A controlled trial of tick-borne encephalitis vaccination in Patients with multiple sclerosis. *Vaccine* 2003 Apr 1;21 Suppl 1:S56-61.
- <sup>59</sup> Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barre syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med* 2006 Jun 26;166(12):1301-1304.
- <sup>60</sup> Mitchell EA, Stewart AW, Clements M. Immunisation and the sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study Group. *Arch Dis Child* 1995 Dec;73(6):498-501.
- <sup>61</sup> Balicer RD, Grotto I, Mimouni M, Mimouni D. Is childhood vaccination associated with asthma? A meta-analysis of observational studies. *Pediatrics* 2007 Nov;120(5):e1269-77.
- <sup>62</sup> Paunio M, Peltola H, Virtanen M, Leinikki P, Makela A, Heinonen OP. Acute infections, infection pressure, and atopy. *Clin Exp Allergy* 2006 May;36(5):634-639.
- <sup>63</sup> Smith M. Vaccine safety: medical contraindications, myths, and risk communication. *Pediatr Rev* 2015 Jun;36(6):227-238.
- <sup>64</sup> Contraindications to vaccination in children. Mainly immunosuppression and a history of severe reactions. *Prescrire Int* 2003 Jun;12(65):103-107.
- <sup>65</sup> Mallof-Mesnard N, Menegaux F, Auvrignon A, Auclerc MF, Bertrand Y, Nelken B, et al. Vaccination and the risk of childhood acute leukaemia: the ESCALE study (SFCE). *Int J Epidemiol* 2007 Feb;36(1):110-116.

---

<sup>66</sup> Liu JK. Anti-cancer vaccines - a one-hit wonder? *Yale J Biol Med* 2014 Dec 12;87(4):481-489.

<sup>67</sup> Kane MA. Preventing cancer with vaccines: progress in the global control of cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012 Jan;5(1):24-29.

<sup>68</sup> WHO. Hepatitis B. 2015; Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>. Accessed 5/12, 2015.

<sup>69</sup> Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.. 2014; Available at: <http://globocan.iarc.fr>. Accessed 4/16, 2015.

<sup>70</sup> Groves F, Auvinen A, Hakulinen T. Haemophilus Influenza type b vaccination and risk of childhood leukemia in a vaccine trial in finland. *Ann Epidemiol* 2000 Oct 1;10(7):474.

<sup>71</sup> Groves FD, Gridley G, Wacholder S, Shu XO, Robison LL, Neglia JP, et al. Infant vaccinations and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the USA. *Br J Cancer* 1999 Sep;81(1):175-178.

<sup>72</sup> Nishi M, Miyake H. A case-control study of non-T cell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:352-5.

<sup>73</sup> Hartley AL, Birch JM, McKinner PA, et al. The Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): past medical history in children with cancer. *J Epidemiol Community Health* 1988;42:235-42.

---

<sup>74</sup> Pagaoa MA, Okcu MF, Bondy ML, Scheurer ME. Associations between vaccination and childhood cancers in Texas regions. *J Pediatr* 2011 Jun;158(6):996-1002.

<sup>75</sup> Schüz J, Kaletsch U, Meinert R, Kaatsch P, Michaelis J. Association of childhood leukaemia with factors related to the immune system. *British Journal of Cancer*. 1999;80(3-4):585-590.

<sup>76</sup> Petridou E, Trichopoulos D, Kalapothaki V, et al. The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *British Journal of Cancer*. 1997;76(9):1241-1247.

<sup>77</sup> Lankes HA, Fought AJ, Evens AM, Weisenburger DD, Chiu BCH. Vaccination history and risk of non-Hodgkin lymphoma: a population-based, case-control study. *Cancer Causes Control* 2009 Jul;20(5):517-523.

<sup>78</sup> Kohlberger P, Lehermayr K, Hecher S. Impfung gegen Humane Papilloma-Viren. 2013; Available at: <http://www.netdoktor.at/gesundheit/impfung/hpv-impfung-5339>. Accessed 05/21, 2015.

<sup>79</sup> Proppe K. HPV- Impfung: Giftspritze? Nein Danke! 2009; Available at: <http://www.zeitenschrift.com/artikel/hpv-impfung-giftspritze-nein-danke#.VV4KGJN4S-c>. Accessed 05/21, 2015.

<sup>80</sup> Faulborn R. Fehlende Infekte und Krebs. 2013; Available at: <http://www.impfungen-und-masern.de/studien-krebs.html>. Accessed 05/21, 2015.

<sup>81</sup> unbekannter A. Adjuvans. Available at: <http://www.impfkritik.de/adjuvans/index.html>. Accessed 6/2015, 2015.

<sup>82</sup> Rendi-Wagner P. Nationaler Aktionsplan Masern-/Röteln-Elimination. 2013; Available at:

---

<sup>83</sup> unbekannter A. Krebs bei Kindern und Jugendlichen. 2015; Available at: [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs\\_bei\\_kindern-und\\_jugendlichen/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebserkrankungen/krebs_bei_kindern-und_jugendlichen/index.html). Accessed 01/14, 2016.