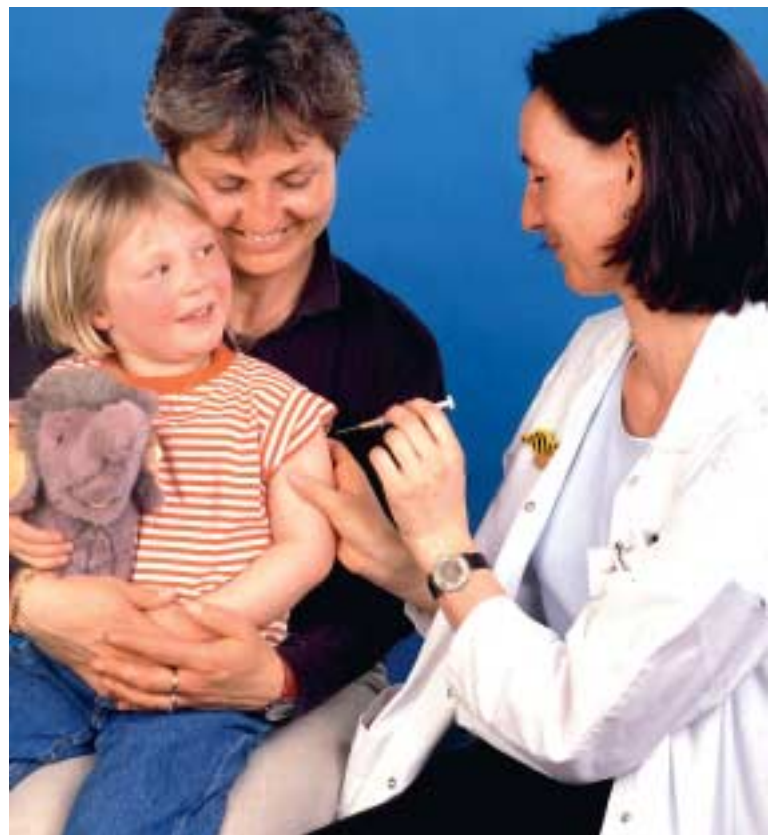


# Impfnebenwirkungen – was gilt es zu beachten?

Alle Impfstoffe können Nebenwirkungen verursachen. Impfungen sind kontrollierte «Infektionen», und damit sind grundsätzlich auch unerwünschte Wirkungen zu erwarten. Zum Glück sind die meisten unerwünschten Wirkungen transient und harmlos, und die meisten ernsteren Verdachtsfälle stellen sich als Pseudonebenwirkungen heraus. Dennoch: Die Furcht vor möglichen Impfnebenwirkungen und die irrationale Opposition gegen Impfungen nehmen zu.

Von Dr. med. Jan Bonhoeffer<sup>1</sup>, Prof. Dr. med. Ulrich Heininger<sup>1</sup>



## **Risikowahrnehmung abhängig vom Erfolg des Impfprogramms**

Grundsätzlich ist die Toleranz von Impfnebenwirkungen wesentlich niedriger als diejenige von Medikamenten, denn dem Risiko einer Nebenwirkung steht im einen Fall ein gesundes Individuum mit möglicher zukünftiger Erkrankung und im anderen Fall ein gegenwärtig kranker Patient gegenüber. Auch führen erfolgreiche Impfprogramme zum deutlichen Rückgang der Krankheiten, gegen die sich die jeweiligen Impfungen richten. Nach einigen Jahrzehnten haben nur noch wenige die impfpräventable Er-

krankung oder deren Komplikationen gesehen. Die subjektive Risikowahrnehmung verlagert sich dann angesichts der augenscheinlich inexistenten Erkrankung auf die Sicherheit der verabreichten

### **Quellen zuverlässiger Informationen zur Impfstoffsicherheit**

Qualitativ hochstehende Informationen in einer Zeit zu erhalten, in der Meinungen vorherrschen, kann eine echte Herausforderung sein. Empfohlene Quellen, die das Ziel haben, wissenschaftlich bestausgewiesene Informationen zur Verfügung zu stellen, sind in *Tabelle 3* aufgeführt.

<sup>1</sup>Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)

Tabelle 1:

Unerwünschte Ereignisse, bei denen die Hypothese eines kausalen Zusammenhangs mit Impfungen nicht nachgewiesen ist

Unerwünschtes Ereignis	Verdächtige Impfung(en)
Atopie	mehrere
Autismus	Masern-Mumps-Röteln
Morbus Crohn	Masern-Mumps-Röteln
chronische Arthritis	Röteln
Diabetes mellitus Typ 1	Haemophilus influenzae Typ B, Hepatitis B
Invagination	Rotavirus
Enzephalopathie	Pertussis, Masern und andere
Ethyl-Quecksilber-Toxizität (Thiomersal)	mehrere
Guillain-Barré-Syndrom	Influenza, Meningokokken
Makrophagen-Myofasziitis	Aluminum als Adjuvans
multiple Sklerose	Hepatitis B
Squalentoxizität	Influenza, Anthrax
plötzlicher unerwarteter Todesfall	mehrere

Impfstoffe. Wenn nun ein Verdacht auf eine ernste Nebenwirkung öffentlich geäußert wird, führt dies zum Vertrauensverlust in den betroffenen Impfstoff, zum Rückgang der Durchimpfungsrate und damit zur erneuten Zunahme der Erkrankungshäufigkeit oder sogar zu einem Ausbruch. Die derzeitige Masernepidemie in der Schweiz ist das Ergebnis solcher Risikoeinschätzungen.

Der Erfolg eines Impfprogramms hängt also wesentlich vom Vertrauen der Bevölkerung in die Impfungen ab. Das Vertrauen hängt eng mit der Risikowahrnehmung zusammen, die wiederum abhängig ist von der Qualität der verfügbaren Informationen. Da Verdachtsfälle zur Veränderung von Impfempfehlungen oder sogar zum Rückzug des Impfstoffs vom Markt führen können, müssen Informationen zur Sicherheit von Impfstoffen wissenschaftlich bestens ausgewiesen sein. Das ist jedoch oft nicht der Fall. Bedenken an der Sicherheit von Impfstoffen folgen einem wiederkehrenden Muster:

- Die vermutete Nebenwirkung ist meist eine häufige Erscheinung, deren Prävalenz zunimmt oder deren Ursache unbekannt ist.
- Die vermeintliche Nebenwirkung wird in einer ersten Arbeit beschrieben (häufig Einzelfälle oder Fallserien), die Methodik dieser Studie (und weiterer

Studien derselben Gruppe) ist mangelhaft (typischerweise inadäquate oder fehlende Kontrollgruppen).

- Die Ergebnisse der Studie werden der Öffentlichkeit unkritisch und zu früh mitgeteilt.

- Die mögliche Assoziation der Erkrankung mit einer Impfung findet Resonanz bei Patienten, die an dieser Erkrankung leiden und verständlicherweise ein Bedürfnis nach einem Erklärungsmodell für ihre Krankheit haben.

- Der mögliche Schaden derjenigen, die durch den Impfstoff geschützt werden könnten, wird unterschätzt.

- Die Resultate der «Indexstudie» sind von anderen wissenschaftlichen Gruppen nicht reproduzierbar.

- Der Wiederaufbau des Vertrauens in der Bevölkerung ist ein langwieriger Prozess, der sich oft über viele Jahre erstreckt, insofern nicht ein Ausbruch der impfpräventablen Erkrankung und/oder deren schwerwiegende Folgen dazu führen, dass deren Existenz wieder in das Bewusstsein der Bevölkerung gelangt.

### Meldungen helfen, mögliche Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen

Die Basis zuverlässiger wissenschaftlicher Daten ist die Meldung der Verdachtsfälle von Impfstoffnebenwirkungen. Gemeldete Ereignisse müssen zeitlich innerhalb von einer bis acht Wochen nach einer Impfung stattgefunden haben und sind in der Regel der Hauptanlass für einen Arztbesuch, wobei eindeutige andere Ursachen nicht eruiert werden können. Hier wird es sich also vor allem um ausgeprägte Lokalreaktionen, hohes Fieber, allergische Erscheinungen, systemische immunologische Erkrankungen und deutlich abnorme Laborbefunde handeln. **Schwerwiegende oder bis anhin nicht bekannte Ereignisse nach einer Impfung und vermutete Produktmängel sind meldepflichtig.** Schwerwiegend sind Ereignisse, die zu

Spitaleinweisungen führen, bleibende Schäden verursachen, lebensbedrohlich sind oder zum Tod führen. Die beiden letztgenannten Fälle sind unverzüglich zu melden. Meldeformulare sind unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) erhältlich.

Eingehende Meldungen werden in einer Datenbank gesammelt. Neben Routineanalysen führt eine Häufung von Ereignissen, die als Signal erfasst wird, meist umgehend zu einer ausgedehnten und detaillierten Untersuchung der Meldungen. Je schwerer dabei die Art der Ereignisse ist, umso kleiner ist die Anzahl von Meldungen, die zu einem Signal führt. Wenn das Signal bestätigt wird, führt dies zu weiteren Studien (z.B. Fallkontrollstudien, selbstkontrollierte Fallserien oder Kohortenstudien), die versuchen, die durch das Meldesystem generierte Hypothese zu überprüfen. Zusätzlich zu diesen epidemiologischen Studien erfolgen gegebenenfalls auch Untersuchungen, die einen möglichen Pathomechanismus zu zeigen versuchen. Wenn die Hypothese als hinreichend gesichert gilt, kommt es zu entsprechenden Empfehlungen. Der rasche Rückzug des in der Schweiz kurzzeitig zur Verfügung stehenden intranasalen Influenzaimpfstoffs ist ein gutes Beispiel dafür, dass das System zur Erkennung und Evaluation möglicher Impfnebenwirkungen gut etabliert und effektiv ist (1).

### Eine Nebenwirkung ist mehr als ein unerwünschtes Ereignis nach einer Impfung

Das Fehlen eines klaren Verständnisses davon, was eine Impfstoffnebenwirkung ist, ist häufig der Ursprung weitverbreiteter Fehlwahrnehmungen. Unerwünschte Ereignisse nach Impfungen stehen definitionsgemäss in zeitlichem Zusammenhang mit der Verabreichung eines Impfstoffs, sind aber nicht notwendigerweise auf die Impfung zurückzuführen. Obwohl ein zeitlicher Zusammenhang eine notwendige Bedingung ist, so ist er doch unzureichend, um einen kausalen Zusammenhang zu etablieren. Auch ein zeitlich und biologisch plausibler Zusammenhang ist nicht hinreichend, um einen kausalen Zusammenhang zu beweisen. Ganz im Gegenteil, eine unterstellte biologische Plausibilität war

in der Vergangenheit oft irreführend und hat auf diese Art und Weise zu einer komplexeren Variante des Post-hoc-ergo-propter-hoc-Trugschlusses geführt. Der Begriff Nebenwirkung sollte nur dann verwendet werden, wenn tatsächlich ein kausaler Zusammenhang zwischen dem unerwünschten Ereignis und einer Impfung etabliert worden ist. Dies sollte anhand der für Impfstoffe relevanten allgemeinen Kriterien der Kausalität erfolgen: Stärke der Assoziation, Folgerichtigkeit durch Reproduzierbarkeit, Spezifität der Beobachtung, zeitliches Auftreten nach der Exposition sowie die biologische Plausibilität des Mechanismus (2, 3).

### Unerwünschte Ereignisse nach Impfungen

*Tabelle 1* gibt einen Überblick über unerwünschte Ereignisse, bei denen die Hypothese eines kausalen Zusammenhangs aufgrund heute verfügbarer wissenschaftlicher Evidenz nicht haltbar ist, und deren breite Publikation mehr Schaden anrichtet hat, als sie zu vermeiden versuchte. *Tabelle 2* zeigt eine Reihe von unerwünschten Ereignissen, für die es hinreichende wissenschaftliche Evidenz gibt, um einen kausalen Zusammenhang mit Impfungen anzunehmen. Im Folgenden sollen häufige weitverbreitete Bedenken bezüglich echter und Pseudonebenwirkungen näher beleuchtet werden.

#### **Atopie**

Die inzwischen bald 20 Jahre alte Hygienehypothese postuliert, dass natürliche Infektionen vor Atopie schützen, da es unter mikrobiellem Druck zu einer präferenziellen TH1-Antwort mit verminderter TH2-Antwort komme. Behauptet wird auch, dass Impfungen den mikrobiellen Druck vermindern und dadurch eine Verlagerung der Immunantwort in Richtung TH2-Antwort begünstigen, die theoretisch die Entwicklung von Allergien begünstigt. Dies scheint jedoch aus den folgenden Gründen nicht der Fall zu sein.

- ⊙ Die Änderung der Prävalenz von atopischen Erkrankungen ist unabhängig von Impfplanänderungen.
- ⊙ Impfungen verhindern bis heute die meisten Infektionen in der Kindheit

**Tabelle 2:**

**Unerwünschte Ereignisse, bei denen es Hinweise für einen kausalen Zusammenhang mit Impfungen gibt**

<b>Unerwünschtes Ereignis</b>	<b>Verdächtige Impfung</b>	<b>Pathogenese</b>
Anaphylaxie	Masern-Mumps-Röteln (Gelatine, Neomycin)	Coombs Typ 1
extensive Extremitätenschwellung	Pertussis, azellulär (Auffrischung)	unbekannt (Sens. von Langerhans-Zellen?)
Invagination	Rotavirus (rekomb. Rhesusstamm, zurückgezogen)	unbekannt
Meningitis	Mumps (Urabe, Leningrad-Zagreb)	unbekannt (ungenügende Attenuierung?)
okulo-respiratorisches Syndrom	Influenza	unbekannt (Virionenaggregate?)
Muskellähmung	orale Polioimpfung	Reversion von attenuiertem zu virulentem Stamm
Thrombozytopenie	Masern-Mumps-Röteln	unbekannt (kreuzreaktive Antikörper?)

mit Influenza-, Rhino-, Rota-, Adenoviren nicht.

- ⊙ Impfungen haben keinen Einfluss auf die gastrointestinale Kolonisation, die der treibende Faktor des Immunsystems im Säuglingsalter ist.
- ⊙ Es besteht kein Unterschied in der IgE-Antwort von Säuglingen, die mit stark Th2-stimulierenden Antigenen immunisiert wurden und denen, die mit schwachen Th2-Stimulatoren geimpft wurden. Atopiker und Nichtatopiker zeigen vor und nach der Impfung eine präferenzielle TH2-Stimulation.
- ⊙ IgE-Antworten nach Impfung scheinen nicht zur vermehrten Bildung von IgE gegen häufige Umweltallergene zu führen.

Eine finnische Studie hat bei über einer halben Million Kindern im finnischen MMR-Impfprogramm die Anamnese für Infekte der oberen Atemwege und Atopie erhoben. Dabei hat sich herausgestellt, dass ein linearer Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Infekten der oberen Luftwege und Ekzemen besteht. Es wäre interessant, diese Koinzidenz in randomisierten Studien zu prüfen. Denn dies würde bedeuten, dass Kinder mit Atopie einen besonderen Impfbenefit hätten (4).

#### **Enzephalopathie**

Die Entwicklung einer Enzephalopathie wurde immer wieder in Verbindung mit

Impfstoffen gebracht, insbesondere als Folge der Ganzzell-Pertussis- und der Masernvakzine. Eine neuere Fallkontrollstudie an 452 Fällen, von denen 57 geimpft waren, ist nun ein weiterer Bestandteil gegen die Evidenz eines kausalen Zusammenhangs. Die Odds Ratios für verschiedene Zeitfenster nach der Impfung waren stets kleiner als 1,2 mit weiten Konfidenzintervallen, die 1 einschlossen und P-Werte über 0,05 (5) ergaben. Der Hintergrund einer anderen neueren Studie ist die zunehmende Erkenntnis, dass die schwere myoklonale Epilepsie ein infantiles Epilepsiesyndrom darstellt. Eine Assoziation mit Mutationen im SCN1A-Gen, das für eine Unter-einheit eines neuronalen Natriumkanals kodiert, konnte in 11 von 14 Patienten mit Enzephalopathie nach einer Impfung gezeigt werden. Dies suggeriert eine genetisch determinierte epileptische Enzephalopathie, deren erste Manifestation entweder mit der vorangegangenen Impfung koinzidiert oder dadurch ausgelöst (getriggert) wurde (6).

#### **Extensive Extremitätenschwellung**

Eine Schwellung an der Injektionsstelle (partial bzw. whole limb swelling), die bis an die angrenzenden Gelenke reicht, wurde vor allem im zeitlichen Zusammenhang mit der 4. und 5. Dosis einer azellulären Pertussisvakzine beob-

achtet. Eine Dosisabhängigkeit konnte in einer grossen Studie an 20 000 Impflingen im Alter zwischen 15 und 27 Monaten gezeigt werden (7). Derartige Schwellungen wurden jedoch auch in anderen Altersgruppen und auch bei Diphtherie-Tetanus (DT, Td), Haemophilus Influenzae Typ B, Hepatitis B und MMR-Impfstoffen beobachtet. Als Pathomechanismus wurden eine Sensibilisierung von Langerhans-Zellen sowie subkutane Injektionen postuliert. Eine allgemeine Reduktion von Lokalreaktionen durch die Verwendung von langen Nadeln (25 mm) wurde in einer Studie an 696 Kindern gezeigt, die Diphtherie-Tetanus, Pertussis-Ganzkeim, Haemophilus Influenzae Typ B und eine Meningokokken-Serogruppe-C-Konjugatvakzine erhalten hatten (8). Da der Fokus der entzündlichen Reaktion im Rahmen der extensiven Extremitätenschwellung im subkutanen Gewebe um die Injektionsstelle liegt, erscheint es vor allem bei Auffrischimpfungen sinnvoll zu sein, auf eine tief intramuskuläre Injektion mit 25-mm-Kanülen zu achten.

### Anaphylaxie

Die Anaphylaxie ist mit einer Inzidenz von weniger als 1:1 Million Dosen eine bekannte, jedoch äusserst seltene Impfnebenwirkung. Entgegen einer weitverbreiteten Meinung gibt es keine Evidenz für einen Zusammenhang zwischen einer Hühnereiproteinallergie und heutigen MMR-Impfstoffen. Die Viren dieser Impfstoffe werden nicht mehr auf Hühnereiern, sondern auf Zellkulturen von Hühnerembryonen gezüchtet. Deshalb ist das Vorhandensein einer Allergie auf Hühnereiproteine keine Kontraindikation oder ein Grund für eine verzögerte Impfung. Es wird vermutet, dass mögliche allergische Reaktionen auf einen der in MMR-Impfstoffen enthaltenen Zusatzstoffe (Gelatine, Neomycin) ursächlich an der Entstehung einer Anaphylaxie als Impfstoffnebenwirkung beteiligt sein könnte (9, 10). Die Empfehlung zur ambulanten MMR-Impfung von Kindern mit Hühnereiproteinallergie setzt sich zunehmend durch, da sie sich als sicher erwiesen hat und jeder Pädiater auf allergische Reaktionen auf irgendeine verabreichte Substanz – in-

Tabelle 3

### Ausgewählte Quellen zuverlässiger Informationen über Impfstoffsicherheit

Organisation	Webseite
Infovac	<a href="http://www.infovac.ch">www.infovac.ch</a>
Paul-Ehrlich-Institut	<a href="http://www.pei.de">www.pei.de</a>
World Health Organization (WHO)	<a href="http://www.who.int/immunization_safety">www.who.int/immunization_safety</a>
Institute for Vaccine Safety: Johns Hopkins	<a href="http://www.vaccinesafety.edu">www.vaccinesafety.edu</a>
Centers for Disease Control and Prevention: USA	<a href="http://www.cdc.gov">www.cdc.gov</a>
The Brighton Collaboration	<a href="http://www.brightoncollaboration.org">www.brightoncollaboration.org</a>

klusive Vakzine – reagieren können sollte (11, 12).

### «Überforderung» des Immunsystems

Die Kapazität des Immunsystems, auf gleichzeitige Stimuli zu reagieren, hängt von der allgemeinen «Fitness» des Immunsystems ab. Das Immunsystem von gesunden Impflingen hat die geschätzte Kapazität, mit zirka einer Milliarde Antigenen gleichzeitig umgehen zu können (13). Die Anzahl der Antigene, die dem Immunsystem im Rahmen von Impfungen angeboten werden, ist 1 000 000- bis 100 000 000-mal kleiner. Es wird geschätzt, dass Säuglinge mit etwa 10 000 theoretischen Vakzinen à 100 Antigenen à 10 Epitopen umgehen können (14). Kinder, die zum Zeitpunkt der Impfung an einer febrilen Erkrankung leiden, entwickeln mit Gesunden vergleichbare Immunantworten. Dies ist hinweisend dafür, dass Reaktionen auf verabreichte Antigene die Immunreaktionen nicht einschränken. Interferenzen zwischen einzelnen Antigenen sind natürlich möglich. Dies ist der Grund für die sorgfältige Prüfung während der Entwicklung von Kombinationsimpfstoffen und deren aufmerksame Überwachung nach der Zulassung.

Es gibt auch keine soliden Hinweise dafür, dass Impfstoffe das Immunsystem schwächen oder anderweitig schädigen. Die Immunogenität von verfügbaren Kombinationsimpfstoffen ist generell nicht schlechter als die der einzelnen Komponenten. Einige Studien haben sogar einen protektiven Effekt gegen Infektionskrankheiten gezeigt, auf die der Impfstoff nicht abgezielt hat. In diesen Studien wurde postuliert, dass das gleichzeitige Anbieten von mehreren Antigenen das Immunsystem unspezifisch stimuliert und eher zu einer zusätzlichen


immunologischen «Fitness» als zu einer Kompromittierung führt (15). Hier besteht Bedarf für eine optimierte Kommunikation dieser Erkenntnisse durch Erbringer medizinischer Dienstleistungen (16, 17).

### Unerwarteter plötzlicher Tod

Eine Assoziation von plötzlichem Kindstod wurde bereits mit verschiedenen Impfstoffen vermutet und widerlegt. Es konnte sogar mehrfach ein generell vermindertes Risiko nach Impfungen gezeigt werden. Dies beruht vermutlich auf dem Schutz vor Infektionskrankheiten in den frühen Lebensjahren. Besonders alarmierend waren 5 Meldungen von plötzlichem Kindstod nach der Zulassung von hexavalenten Impfstoffen aus Deutschland an die Europäische Gesundheitsbehörde (EMA). In zwei grossen Studien mit Daten aus einer Fallkontrollstudie und dem deutschen Meldesystem konnte der Verdacht auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko im ersten Lebensjahr jedoch nicht erhärtet werden (18). Das relative Risiko im deutschen Meldesystem betrug innerhalb eines beziehungsweise zweier Tage nach Gabe eines hexavalenten Impfstoffs, der im zweiten Lebensjahr verabreicht wurde, 31,3 (95%-Konfidenzintervall 3,8–113,1; 2 Fälle beobachtet; 0,06 Fälle erwartet) und 23,5 (95%-Konfidenzintervall 4,8–68,6; 3 Fälle beobachtet; 0,13 Fälle erwartet) (19). Dies wurde als Signal interpretiert, der entsprechende Impfstoff wurde allerdings wegen mangelnder Immunogenität der Hepatitiskomponente bereits vom Markt genommen.

Im Zusammenhang mit der neu eingeführten Impfung gegen das humane Papillomavirus (HPV) gingen ebenfalls vereinzelte Meldungen über zeitlich assoziierte Todesfälle bei Jugendlichen



beziehungsweise jungen Erwachsenen ein. Die zuständigen Behörden in den USA, in der Schweiz, Deutschland und Österreich haben die Meldungen über diese Todesfälle sorgfältig geprüft und fanden keine Hinweise für einen ursächlichen Zusammenhang. 

#### Korrespondenzadresse:

Dr. Jan Bonhoeffer  
 Infektiologie und Vakzinologie  
 Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)  
 Postfach, 4005 Basel

#### Referenzen:

- Mutsch M, Zhou W, Rhodes P, et al. Use of the inactivated intranasal influenza vaccine and the risk of Bell's palsy in Switzerland. *N Engl J Med* 2004; 350: 896–903.
- Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. *Am J Public Health* 2005; 95 (Suppl 1): S144–S150.
- Folb PI, Bernatowska E, Chen R, et al. A global perspective on vaccine safety and public health: the Global Advisory Committee on Vaccine Safety. *Am J Public Health* 2004; 94: 1926–1931.
- Paunio M, Peltola H, Virtanen M, et al. Acute infections, infection pressure, and atopy. *Clin Exp Allergy* 2006; 36: 634–639.
- Ray P, Hayward J, Michelson D, et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 768–773.
- Berkovic SF, Harkin L, McMahon JM, et al. De novo mutations of the sodium channel gene SCN1A in alleged vaccine encephalopathy: a retrospective study. *Lancet Neurol* 2006; 5: 488–492.
- Knuf M, Habermehl P, Faber J, et al. Assessment of nine candidate DTP vaccines with reduced amount of antigen and/or without adjuvant as a fourth (booster-)dose in the second year of life. *Vaccine* 2006; 24: 5627–5636.
- Diggle L, Deeks JJ, Pollard AJ. Effect of needle size on immunogenicity and reactogenicity of vaccines in infants: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333: 563–564.
- Patja A, Davidkin I, Kurki T, et al. Serious adverse events after measlesmumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1127–1234.
- Kamin W, Staubach P, Klar-Hlawatsch B, et al. Anaphylaxis after vaccination due to hypersensitivity to gelatin. *Klin Padiatr* 2006; 218: 92–94.
- Khakoo GA, Lack G. Recommendations for using MMR vaccine in children allergic to eggs. *BMJ* 2000; 320: 929–932.
- Goodyear-Smith F, Wong F, Petousis-Harris H, et al. Follow-up of MMR vaccination status in children referred to a pediatric immunization clinic on account of egg allergy. *Hum Vaccin* 2005; 1: 118–122.
- Cohn M, Langman RE. The protection: the unit of humoral immunity selected by evolution. *Immunol Rev* 1990; 115: 11–147.
- Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002; 109: 124–129.
- Miller E, Andrews N, Waight P, Taylor B. Bacterial infections, immune overload, and MMR vaccine. Measles, mumps, and rubella. *Arch Dis Child* 2003; 88: 222–223.
- Heininger U. An internet-based survey on parental attitudes towards immunization. *Vaccine* 2006; 24: 6351–6355.
- Hilton S, Petticrew M, Hunt K. Combined vaccines are like a sudden onslaught to the body's immune system: parental concerns about vaccine «overload» and «immune-vulnerability». *Vaccine* 2006; 24: 4321–4327.
- Vennemann MM, Butterfass-Bahloul T, Jorch G, et al. Sudden infant death syndrome: No increased risk after immunisation. *Vaccine* 2007; 25: 336–340.
- von Kries R, Toschke AM, Strassburger K, et al. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b): is there a signal? *Eur J Pediatr* 2005; 164: 61–69.