

## **Späterer Impfbeginn reduziert das Risiko für Asthma bronchiale im Kindesalter - monozentrische Asthma-Impfstudie**

**Vorbemerkung:** Die hier vorliegende Studie ist noch in keiner medizinischen Fachzeitschrift veröffentlicht und wird deshalb nur verkürzt dargestellt ohne genaue Zahlenangaben, Literaturangaben und Diskussionsteil

### **I. Einleitung**

Es mutet schon merkwürdig an, wenn in einer Kinderarztpraxis Eltern begeistert von der gesundheitlichen Stabilität ihrer Kinder schwärmen und damit in Verbindung bringen, dass ihre Kinder wenig oder gar nicht geimpft seien. Diese Kinder werden dann auch fast ausschließlich zu Vorsorgeuntersuchungen in der Praxis vorgestellt.

Es brauchte einige Jahre in eigener Praxis, um diese Besonderheit einzuordnen. Da es außer Einzelbeobachtungen und unbestätigte Behauptungen so gut wie keine Studien gab, die sich mit dieser Thematik beschäftigen, entschloss ich mich, das Klientel meiner Praxis daraufhin zu untersuchen.

Um dieses Postulat zu überprüfen, müssen Krankengeschichten von Kindern über einen langen Zeitraum erfasst werden. Dabei sind akute oder chronisch rezidivierende Infekte schwer zu belegen, weil sie z.T. zu Hause auskuriert oder notärztlich behandelt werden. Als gut dokumentierbare Erkrankung, die meistens als rezidivierende obstruktive Bronchitis beginnt, ist die Auswahl des kindlichen Asthma bronchiale für eine derartige Untersuchung naheliegend. **Daher ist das Ziel dieser Studie herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen der Asthmainzidenz im Kindesalter und dem Zeitpunkt des Impfstartes besteht.**

Asthma bronchiale ist mit 8 - 10% die häufigste chronische Krankheit im Kindesalter bis 15 Jahre. Es ist gesichert, dass ererbte familiäre, genetische, biographische, umweltabhängige, infektiologische und auch psychosoziale Bedingungen zur Entstehung eines Asthma bronchiale beitragen. Bei 30% dieser Kinder treten die ersten Asthmasymptome bereits im ersten Lebensjahr auf, 70 bis 80% entwickeln ihr Asthma bis zum 5. Lebensjahr. Seine Prävalenz (Häufigkeit) stieg in den letzten Jahrzehnten in vielen westlichen Ländern deutlich an.

Die Gründe hierfür sind bislang ungeklärt, da es sich um eine Erkrankung mit multifaktorieller Genese handelt. Hierbei gerät auch die Anzahl der Impfungen im Säuglingsalter ins Blickfeld, die nach den Empfehlungen der WHO und der Ständigen Impfkommision (STIKO) in den letzten Jahrzehnten gestiegen ist. Der Zeitpunkt des Impfstartes rückt immer näher an den Geburtszeitpunkt heran.

In allen Fachinformationen von Impfungen sind unerwünschte Nebenwirkungen beschrieben. Es sind fast ausschließlich verschiedene akute Krankheitssymptome wie lokale Impfreaktionen und fieberhafte, grippale Allgemeinreaktionen erwähnt. Chronische Erkrankungen werden hier nicht genannt außer dem sehr seltenen Guillian-Barre-Syndrom. In der Literatur gibt es einen weitgehenden Konsens darüber, dass man durch Impfungen keine Begünstigung atopischer Erkrankungen findet. Andererseits müssen eigene und familiäre atopische Erkrankungen als Risikofaktor für ein Asthma bronchiale mit in Betracht gezogen werden und deshalb wurden sie in dieser Studie mit berücksichtigt.

## **II. Methode**

In dieser retrospektiven Studie werden früh geimpfte mit später geimpften Kindern aus unserer Kinderarztpraxis verglichen in Bezug auf die Häufigkeit eines kindlichen Asthma bronchiale.

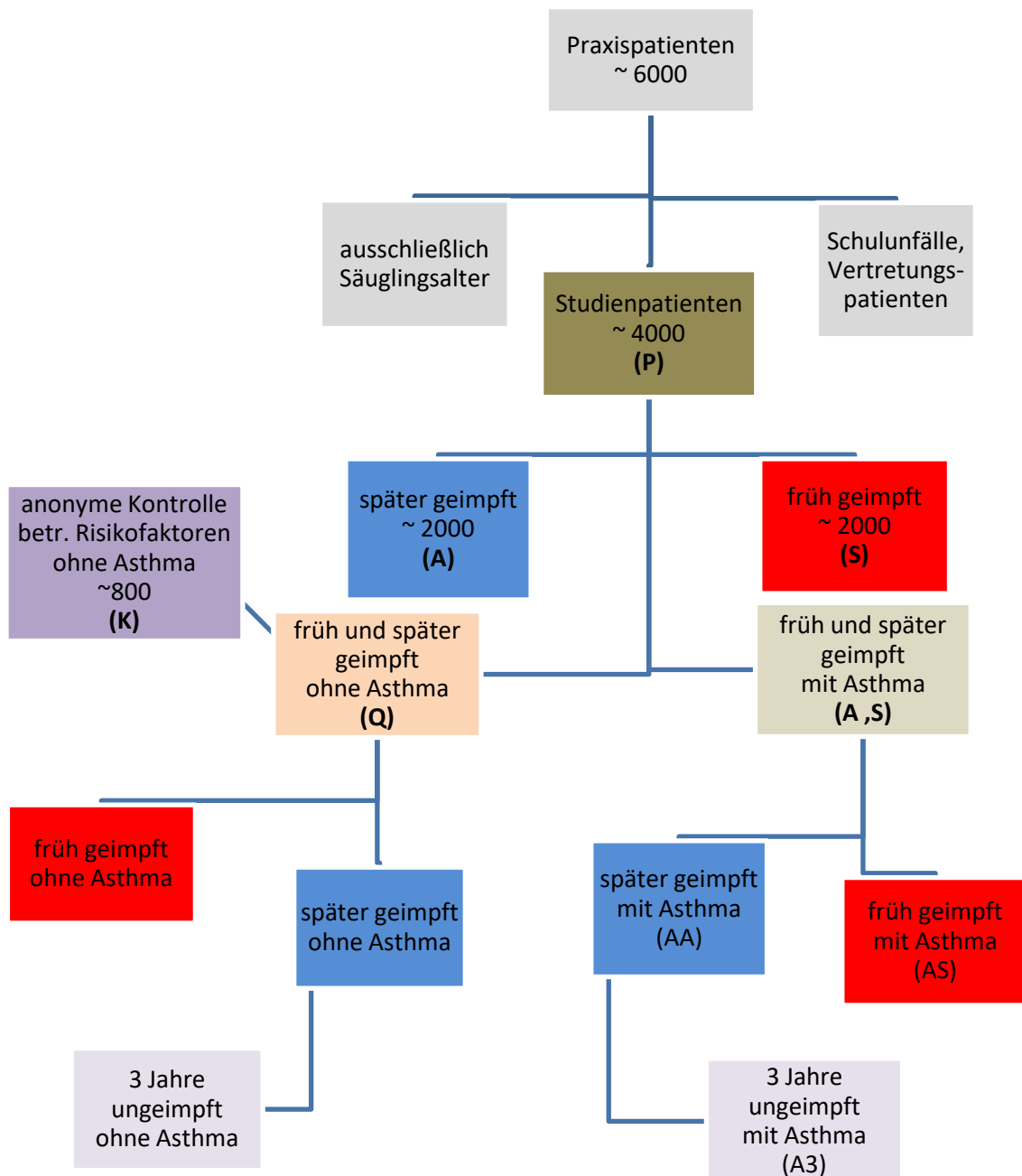
- Als früh geimpft gelten diejenigen, die bis zum Ende des 11. Lebensmonates mindestens 1 mal mit einem Mono- oder Mehrfachimpfstoff geimpft wurden **(Gruppe S)**. Bis auf wenige Ausnahmen sind die früh geimpften Kinder nach STIKO-Empfehlungen mehrfach mit mindestens 2 Impfungen im Abstand von 4 bis 6 Wochen und einer Boosterimpfung nach 6 bis 12 Monaten geimpft worden.
- Die spät geimpften Kinder haben ihre erste Impfung ab dem 12. Lebensmonats erhalten **(Gruppe A)**.

**Folgende Auswahlkriterien gelten:** Von rund 6000 in der Praxis untersuchten und ausgewerteten Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 1999 bis Ende 2014 kommen ungefähr **4000 Patienten (P)** der Geburtsjahrgänge 1999 bis 2013 in die statistische Auswertung (1 bis 15 Jahre alt) von denen 86% für die Dauer von mindestens 12 Monaten betreut werden. Ältere Jugendliche, Praxisfremde Schulunfälle und Vertretungs-Patienten, bei denen kein Impfstatus dokumentiert ist, werden ebenso wie Kinder, die nur im Säuglingsalter betreut werden, ausgeschlossen.

Es werden nur die Kinder ausgewählt, deren obstruktive(spastische) Symptomintervalle geringer als 2 Monate sind mit Symptompersistenz im Intervall und die dabei mit inhalativen Bronchospasmolytika und/oder Corticoiden nach den Leitlinien des AWMF behandelt werden (Schweregrad II-IV). Sie werden mindestens 15 Monate von der Praxis betreut und die Diagnose "Asthma bronchiale" muss mindestens 18 Monate Bestand haben. Von der Symptomatik her kann es sich hierbei um ein Infektasthma, Anstrengungsasthma oder ein allergisches Asthma handeln. Therapiekonzepte werden in dieser Studie nicht berücksichtigt.

Den **früh und später geimpften Asthmatikern (A,S)** werden die **Nicht -Asthmatiker (Q)** als Referenz in **Abb.1** gegenübergestellt.

**Abb. 1: Verteilung der Studienteilnehmer**



### **III. Risikofaktoren - Fragebogen anonym**

Begünstigend für ein Asthma bronchiale im Kindesalter sind eine Reihe von impfunabhängigen Risikofaktoren, wobei die wichtigsten bei allen Asthmatikern in der Patientenkartei dokumentiert wurden.

- Rhino-Konjunktivitis
- Atopische Dermatitis
- Atopisches Elternteil (1/2)
- Schimmel in der Wohnung
- Raucher in der Familie
- Frühgeburt < 33 SSW
- Sektio
- Stillen weniger als 6 Monate
- Antibiotika im 1. L-Jahr

Die Asthmatiker wurden in 2 Impf-Gruppen aufgeteilt, in die weitgehend nach STIKO-Empfehlungen geimpften (AS), und die Kinder, deren Impfungen ab dem 12. Lebensmonat starteten (AA). Diese 2 Gruppen wurden einer Gruppe nicht-asthmatischer Kinder gegenübergestellt. Diese Vergleichsgruppe (K) der nicht-asthmatischen Praxispatienten entstand durch eine anonyme Befragung der Eltern während der Sprechzeiten.

#### **Zusammenfassung der herausragenden Besonderheiten bei den Risikofaktoren:**

- Rhino-Konjunktivitis und Atopische Dermatitis sind bei den Asthmatikern, die später geimpft wurden deutlich häufiger als bei den Asthmatikern die nach STIKO geimpft wurden. Bei den Nicht-Asthmatikern kommt beides seltener vor.
- Ein oder zwei atopische Elternteile finden sich bei den nach STIKO geimpften Kindern genauso häufig wie bei den Nicht-Asthmatikern, bei den später Geimpften sind sie jedoch deutlich häufiger
- Die Nicht-Asthmatiker werden am längsten gestillt, während die nach STIKO geimpften Asthmatiker die kürzeste Stillzeit haben. Die Kontrollgruppenkinder werden im Schnitt deutlich länger gestillt
- In Asthmatiker - Haushalten wurde weniger geraucht als bei der Kontrollgruppe
- Keine Unterschiede gab es bei Sektio, Frühgeburt und Schimmel in der Wohnung
- Bei den später geimpften Asthmatikern wurden seltener Antibiotika gegeben als bei den Frühgeimpften und im Praxisdurchschnitt.
- Psychosoziale Risikofaktoren bilden sich nur zum Teil in einer kurzen Stilldauer ab.
- "Kindergartenbesuch" als Risikofaktor kann vernachlässigt werden, weil bis auf wenige Ausnahmen die Kinder fremd betreut werden.

Das Ergebnis dieser Gegenüberstellung zeigt für beide Asthmatikergruppen (früh geimpft **AS** kontra später geimpft **AA**) eine ähnliche Risikoverteilung (statistisch harmonisch), so dass im folgenden beide Gruppen verglichen werden dürfen.

#### **IV. Erste obstruktive Bronchitis**

Jedes Asthma bronchiale beginnt in der Regel mit einer Reihe von obstruktiven Bronchitiden (**O.B.**). Es fällt auf, dass diese Erkrankungen schon im frühen Säuglingsalter zum Teil auch als Bronchiolitiden stationär behandelt werden müssen. Adeno-, Rhino-, Influenza- und RS-Viren werden häufig nachgewiesen. Von den Asthmatikern wurden 75% der Patienten von Geburt an betreut und sind daher genau dokumentiert. Einige Kinder haben bevor sie in diese Praxis wechselten schon obstruktive Bronchitiden gehabt. Von denen war meistens der Monat der ersten Bronchitis (Verschreibung von Dosieraerosol und Atemhilfe) rekonstruierbar. Bei wenigen Patienteneltern war die Erinnerung unsicher, so dass bei ihnen ein Fehler von plus/minus 1 Monat anzunehmen ist (unsicher). (Asthmatiker **AA** und **AS**)

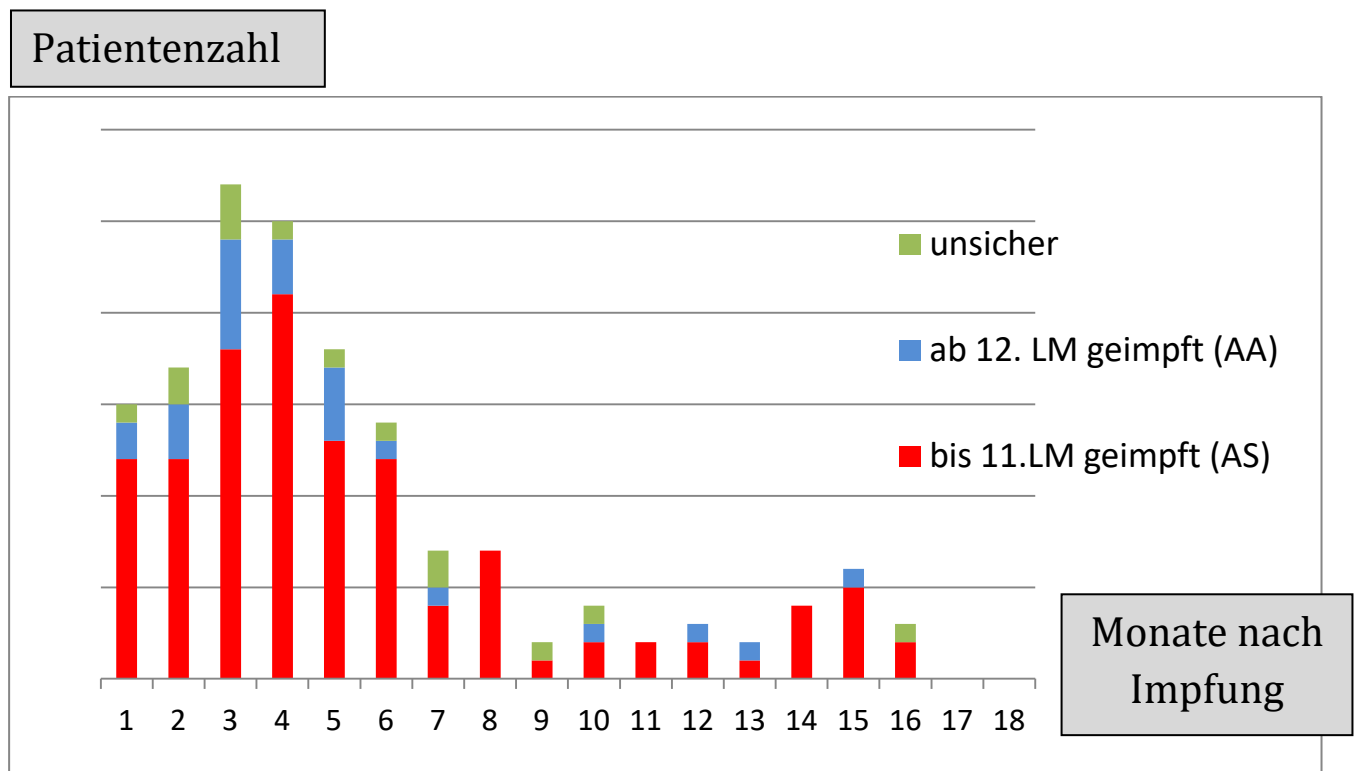
Im Säuglingsalter wurde eine obstruktive Bronchitis bei den früh Geimpften nicht häufiger dokumentiert als bei den später Geimpften. Die Zahl der Allgemeininfekte vor allem der oberen Luftwege nahm bei den früh Geimpften im genannten Zeitraum allerdings deutlich zu, wurde aber aus oben genannten Gründen nicht quantifiziert.

Eine vom Alter unabhängige Graphik zeigt bei den späteren Asthmatikern den Abstand in Monaten zwischen der ersten O.B. und einer beliebigen vorangegangenen Impfung. Hier kommen alle Impfungen in Frage, die es auf dem Markt gibt oder noch um die Jahrtausendwende gab.

**Abb.2** zeigt, dass in den ersten 6 Monate nach einer beliebigen Impfung im Monatsdurchschnitt 20 Kinder an einer O.B erkrankten. Mit größerem Zeitabstand zur Impfung sank die Erkrankungsrate in den folgenden 12 Monaten auf durchschnittlich 4 pro Monat ab.

Je dichter Impfereignis und Auftreten einer Erkrankung zusammenrücken, umso wahrscheinlicher wird der kausale Zusammenhang. Unabhängig von dieser Studie zeigen Beobachtungen aus der Praxis, dass nicht wie hier über 6 Monate verteilt, sondern direkt nach einer Impfung sich Atemwegs- und Ohrenerkrankungen häufen.

**Abb. 2: Altersunabhängiges Auftreten der ersten obstruktiven Bronchitis bei den Asthmatikern nach einer beliebigen Impfung**



## V. Ergebnisse nach Impfgruppen

### *1. Impfaufklärung*

Für eine ausreichend Impfaufklärung ist gesorgt, da im Praxismanagement bei jeder Vorsorgeuntersuchung ein Impfberatungsgespräch verankert ist (siehe auch neue Kindervorsorge-Hefte von 2016), um die Eltern an die von der STIKO empfohlenen Impfungen zu erinnern. Für zeitaufwendigere Gespräche werden hierfür extra Termine eingeräumt. Die **S-Gruppen**-Kinder wurden in der Regel "STIKO- gemäß" im empfohlenen Zeitabstand und mit empfohlener Impfstoff-Kombination geimpft. Die **Gruppe A**-Kinder wurden frühestens ab dem 12. Lebensmonat vielfach auf Wunsch der Eltern nach Aufklärung (und Unterschrift für off-label Medikation) nur mit einem 3-fach oder 4-fach Impfstoff geimpft.

### *2. Gruppeneinteilung*

Bei der Gruppeneinteilung kann es zu Ergebnis-Verzerrungen kommen, wenn Eltern vergessen haben, dass ihr Kind im Säuglingsalter geimpft worden ist. Das kann bei Asylanten, Pflegekindern oder Praxiswechslern der Fall sein, so dass die Zahl der früh geimpften Kinder dann höher wäre. Dieser Fehler liegt aber unter 1%, da die Impfpässe von der Praxis immer durch Recherchen vervollständigt wurden.

Bei den nach STIKO-Empfehlungen geimpften Kindern (AS) wurde das Asthma bei 8% aller Patienten gezählt. Die Auszählung bei den Asthmatikern mit Impfstart ab dem 12. Lebensmonat ergab eine Verminderung der Asthmater Quote (AA) um das 3 bis 4-fache (2,3%). Bei noch längerem Hinauszögern des Impfstartes (A3) gibt es eine nur unwesentliche Reduzierung der Asthmadignose auf 1,9%. Die Hälfte aller Asthmater wurden von der ersten Impfung an in der Praxis betreut, davon die überwiegende Zahl seit Geburt.

Die Beobachtungszeit aller an der Studie teilnehmenden Kinder beträgt im Mittel 5 Jahre, die der Asthmater 7 Jahre. Die meisten der später geimpften Asthmater wurden im 2. Lebensjahr geimpft und blieben im Mittel 9 Jahre in Behandlung der Praxis. Die Anzahl der Jungen überwiegt die der Mädchen um das 1,4-fache.

### **3. spezifische Laborwerte**

Erhöhte IgE-Werte im Serum sind ein Hinweis auf den atopischen Charakter von Erkrankungen wie saisonale Rhino-Konjunktivitis, atopischer Dermatitis und Asthma. Nur 45% der Asthmater dieser Studie haben erhöhte IgE-Werte und nur 40% haben atopische Symptome, beides aber vermehrt in der später geimpften Gruppe.

Es sei noch erwähnt, dass im Vergleich aller Studienteilnehmer (P) die Atopiker (atopische Dermatitis und/oder Rhino-Konjunktivitis) bei den früh Geimpften und bei den später geimpften Kindern gleich häufig dokumentiert sind.

### **4. Kasuistik eines 3 jährigen Jungen**

- **Erste 6-fach Impfung** im April 2011, 3 Tage später für 2 Tage **hohes Fieber**
- **Zweite 6-fach Impfung** im Mai 2011, 3 Tage später für 2 Tage **hohes Fieber**
- **Dritte 6-fach Impfung** im Juni 2011, 2 Tage später für 2 Tage **hohes Fieber**
- **Erste MMR-Impfung** im Dezember 2011, 10 Tage später für 2 Tage **hohes Fieber**
- **Meningokokken C-Impfung** im Juni 2012, kein Fieber aber nach 12 Tagen die **1. obstruktive Bronchitis**, es folgen dann in kürzeren Zeitabständen mehrere O.B., so dass ein Asthma bronchiale diagnostiziert wurde.

Angesichts dieser Kasuistik ahnt man den Versuch des kindlichen Immunsystems sich mit den Impfungen auseinanderzusetzen. Nur durch sorgfältige Dokumentation ist es möglich, dieses Muster bei vielen im Säuglings- und Kleinkindesalter geimpften Kindern wiederzuerkennen.

### **5. Remission der Asthmatischen Symptome**

75% der Kinder hatten an deren jeweilig letzten Untersuchungstag nach Studienende noch ein behandlungsbedürftiges Asthma. 23% der früh Geimpften und 24% der später Geimpften wurden als gesund gewertet, da sie mindestens 1 Jahr keine asthmatischen Beschwerden mehr hatten, was auch die letzte Konsultation dokumentierten.

## VI. Zusammenfassung:

Das zustande kommen dieser Studie verdanken wir der freiwilligen Impfscheidung der Patienteltern. In dieser Praxis gibt es viele Familien, die mit Ernährung, Gesundheit und Lebensweise achtsam sind und gleichzeitig kritisch mit Impfungen umgehen. Deren Kinder werden im Schnitt länger gestillt und später geimpft und bekommen seltener Antibiotika.

Neu ist auch eine Fragestellung, die den Fokus der Impfreaktionen von der Atopie löst. Ebenso wichtig für die Bewertung des Studienergebnisses wie die statistische Auswertung sind hier die genauen Einzelfallbeobachtungen aus der Patientenkartei wie die Kasuistik zeigt.

- **Die zentrale Aussage dieser Studie ist, dass Impfungen im Säuglingsalter, wie es weltweit so auch von der STIKO empfohlen wird, ein deutlich erhöhtes Risiko beinhalten, an Asthma bronchiale zu erkranken.**
- Weiterhin spricht nach unseren Ergebnissen vieles dafür, dass eine Impfung im Säuglings- und Kleinkindalter innerhalb von Tagen bzw. Wochen eine obstruktive Bronchitis zur Folge haben kann, die letztendlich auch ins Asthma bronchiale münden kann.
- Da nur 40% der Asthmatiker atopische Symptome haben, hat das Asthma einen anderen immunologischen Hintergrund (intrinsic asthma). Diese Beobachtung passt dazu, dass die geimpften Kinder, die außer den Asthmatikern viele Jahre in der Praxis begleitet wurden, zum Teil chronisch rezidivierende Erkrankungen aller Art haben.
- Dass nach Impfungen kurzfristig vorübergehende Krankheitserscheinungen auftreten können wie Fieber, Unruhe, Schreiattacken, Schlafstörungen, Hautreaktionen dürfte allen Eltern bekannt sein. Eine chronische Erkrankung als Folge einer Impfung gehört aber nicht zur üblichen Impfaufklärung.
- Mit dieser Thematik werden bislang keine Studien durchgeführt, so dass die impfenden Ärzte darüber nicht informiert sind. Nach den vorliegenden Ergebnissen muss aber genau das diskutiert werden.
- Ob Fieber und verschiedene akute Atemwegserkrankungen bei Säuglingen und Kleinkindern nach Impfungen auch als immunologischer Vorgang zur Ausscheidung (Entgiftung) wahrgenommen werden kann, würde dabei ebenfalls ein Thema sein.
- Hinter dem "Impfgedanken" steht natürlich die Idee den Einzelnen vor Krankheiten zu schützen, die eine extreme Gefahr für die Gesundheit des Individuums darstellen. Daraus ist mittlerweile ein kollektiver Gedanke geworden, dessen Konsequenzen für die Kinder wissenschaftlich hinterfragt werden muss.