

השפעת חיסוני ילדות על תוצאות בריאות כרוניות בטווח הקצר והארוך בילדים: מחקר עוקבה מלידה

לואיס למראטו, PhD¹, אביגיל צ'טפילד, MS¹, איימי טאנג, PhD¹, מרכוס זרבוס, MD^{2,3}
מערכת הבריאות הנרי פורד, דטרויט, משיגן
המחלקה למדעי בריאות הציבור¹
המחלקה למחלות זיהומיות²
בית הספר לרפואה של אוניברסיטת ויין סטייט, דטרויט, משיגן³

כותרת רצה: הקשר בין חיסוני ילדות לבריאות כרונית בילדים

מספר מילים: 292 (תקציר), 4143 (גוף המאמר)

מחברת לתקשורת:

ד"ר לואיס למראטו
מדענית בכירה
מדעי בריאות הציבור
מערכת הבריאות הנרי פורד
Ford Place – 5C 1
דטרויט, משיגן 48202
טלפון: 313-874-6367
דוא"ל: llamera1@hfhs.org

גילוי נאות כספי: למחקר זה לא היה מימון חיצוני.

תקציר

מטרה: להשוות את התוצאות הבריאותיות בטווח הקצר והארוך, במסגרת מערכת ביטוח רפואי סגורה, בין ילדים שקיבלו חיסון אחד או יותר לבין ילדים שלא חוסנו כלל.

עיצוב המחקר: מחקר עוקבה מלידה.

מקום המחקר: מערכת בריאות משולבת במדינת מישגן, ארצות הברית.

משתתפים: 18,468 ילדים שנולדו בין השנים 2000 ל-2016 והיו רשומים בתכנית ביטוח הבריאות של המערכת.

מדד תוצאה עיקרי: התפתחות מצב בריאותי כרוני לאורך זמן.

תוצאות:

בסך הכול, 18,468 נבדקים רצופים עמדו בקריטריוני ההכללה למחקר. מתוכם, 1,957 לא נחשפו כלל לחיסונים, ו-16,511 קיבלו לפחות חיסון אחד במהלך תקופת הביטוח שלהם, ברמות חשיפה שונות. לאחר התאמה רב-משתנית, ניתוח מסוג *Cox proportional hazards* הראה כי חשיפה לחיסונים הייתה קשורה באופן עצמאי לעלייה בסיכון להתפתחות מצב בריאותי כרוני (יחס סיכונים - HR 2.53, רווח סמך 95%: 2.16–2.96).

מבין המצבים הכרוניים שנבדקו, חשיפה לחיסונים נמצאה קשורה באופן עצמאי לעלייה בסיכון ל-

- אסתמה (HR 4.25, CI 3.23–5.59)
- מחלות אוטואימוניות (HR 4.79, CI 1.36–16.94)
- מחלות אטופיות (HR 3.03, CI 2.01–4.57)
- אקזמה (HR 1.31, CI 1.13–1.52)
- הפרעות נוירו-התפתחותיות (HR 5.53, CI 2.91–10.51).

לא נמצאו מצבים כרוניים בעלי סיכון מוגבר בקבוצת הלא-מחוסנים. הסבירות הכוללת להישאר חופשיים ממחלה כרונית לאחר מעקב של 10 שנים הייתה 43% בקרב הילדים שחוסנו, לעומת 83% בקרב הלא-מחוסנים.

מסקנה:

המחקר מצא כי חשיפה לחיסונים הייתה קשורה באופן עצמאי לעלייה של פי 2.5 בסבירות להתפתחות מצב בריאותי כרוני, בהשוואה לילדים שלא חוסנו. הקשר נבע בעיקר ממקרי אסתמה, מחלות אטופיות, אקזמה, מחלות אוטואימוניות והפרעות נוירו-התפתחותיות. ממצאים אלה מציעים כי אצל חלק מהילדים, חשיפה לחיסונים עשויה להעלות את ההסתברות להתפתחות מצב בריאותי כרוני, במיוחד באחת מהקטגוריות הללו.

מבוא

במהלך שלושת העשורים האחרונים חלה עלייה בשכיחותם של מצבים בריאותיים כרוניים בקרב ילדים.¹ על פי מחקר משנת 2011, כ-43% מהילדים בארצות הברית (כ-32 מיליון ילדים) סובלים מלפחות אחד מתוך 20 מצבים בריאותיים כרוניים שנבחנו במחקר.² למרות זאת, קיימת מחסור בנתונים שפורסמו שיכולים לזהות את הגורמים התורמים לכך.

החיסונים הפחיתו את שכיחותן של מחלות ילדות מסוימות ואת שיעור התחלואה והתמותה הנלווה אליהן.³ עם זאת, היסוס כלפי חיסונים נותר חסם משמעותי לשמירה על שיעורי התחסנות גבוהים, ומספר ההורים הנמנעים מכלל החיסונים נמצא בעלייה מתמדת.⁴⁻⁵ החששות הנפוצים בקרב הורים נוגעים להתרחבות לוח החיסונים, למתן מספר חיסונים בו-זמנית, ולפוטנציאל להשפעות בריאותיות שליליות ארוכות טווח כתוצאה מהחיסונים.⁶⁻⁹

מחקרים המתייחסים לחששות אלה יכולים לסייע לרופאים בשיח עם מטופליהם, ולשמש ככלי להרגעת ההורים בנוגע לבטיחות הכוללת של החיסונים.¹⁰

תקופת המעקב על בטיחות החיסון בניסויים הקליניים טרום-אישור היא לרוב קצרה מדי (פחות מ-30 ימים), ולכן אינה מאפשרת הערכה של השפעות החיסון על תוצאות בריאותיות ארוכות טווח.¹¹ עם זאת, מספר מחקרים תצפיתיים שבוצעו לאחר מתן רישוי עסקו — בתוצאות מעורבות — בשאלה האם חיסונים מסוימים קשורים בהתפתחות מצבים בריאותיים מסוימים.¹²⁻¹⁶

מגבלה מרכזית במחקרים אלה, כפי שצוין בדו"ח של המכון לרפואה (*Institute of Medicine – IOM*) בנושא *לוח חיסוני הילדות ובטיחותם*,¹⁰ היא שרוב המחקרים בנושא החיסונים מתמקדים בתוצאות של חיסון יחיד או בצירופי חיסונים הניתנים בביקור אחד — במקום להשוות בין אוכלוסיות שלא חוסנו כלל לבין אלו שקיבלו חיסון אחד או יותר. ממצא זה הוביל את המכון להמליץ על מחקרים רטרוספקטיביים המשווים את תוצאות הבריאות בין אוכלוסיות מחוסנות לבין לא-מחוסנות.

לפיכך, מחקר זה נועד להשוות את התוצאות הבריאותיות בטווח הקצר והארוך, במסגרת מערכת ביטוח רפואי סגורה, בין ילדים שלא נחשפו כלל לחיסונים לבין ילדים שקיבלו חיסון אחד או יותר. התייחסות לפער הנתונים הקיים בנושא זה עשויה להפחית את חששות ההורים ולחזק את האמון במידע הנוגע לבטיחות החיסונים.

שיטות

מקום המחקר

מערכת הבריאות הנרי פורד (Henry Ford Health System – HFHS) היא מערכת בריאות גדולה ואנכית משולבת, המספקת שירותי רפואה ראשונית, רפואת ילדים, טיפול דחוף ומומחיות רפואית באזור מטרופולין דטרויט, עם כ-4.2 מיליון ביקורים אמבולטוריים בשנה. תוכנית ביטוח הבריאות (HAP Health Alliance Plan) היא ארגון בריאות ללא מטרות רווח (HMO) ובת-חברה של HFHS, עם כ-570,000 מבוטחים, כאשר כשליש מהם מקבלים את שירותי הבריאות שלהם ישירות במסגרת HFHS. האוכלוסייה המגוונת של HFHS, המשאבים הקליניים שלה ומערכות המידע הרפואי המתקדמות – הופכים אותה למתאימה במיוחד לביצוע מחקר מסוג זה.

עיצוב המחקר

מדובר במחקר רטרוספקטיבי שבחן את תוצאות הבריאות של עוקבת ילדים שנולדו בין השנים 2000 ל-2016 והיו רשומים בתוכנית הביטוח HAP.

העוקבה זוהתה באמצעות מאגרי המידע הניהוליים של HAP ושל HFHS. הנבדקים נצפו מרגע לידתם ועד למועד מוקדם מבין השניים: ביטול ההרשמה בתוכנית או 31 בדצמבר 2017.

מקורות הנתונים למחקר כללו רשומות רפואיות, קליניות וביטוחיות ממערכות HFHS ו-HAP, והושלמו באמצעות נתונים ממאגר החיסונים של מדינת מישגן. טבלאות הנתונים כללו ביקורים (אמבולטוריים וחירום), אשפוזים, אבחנות, פרוצדורות ונתוני חיוב עבור כלל השירותים. החיסונים שנבחנו כללו את כלל החיסונים הכלולים בלוח החיסונים המומלץ לילדים ולמתבגרים של המרכזים לבקרת מחלות ומניעתן (CDC).

נתוני פטירה הושגו מהרשומות הרפואיות האלקטרוניות של HFHS וממערכת רישום הפטירות של מדינת מישגן. בנוסף, בוצעה סקירה ידנית של תיקי הנפטרים כדי לקבוע את סיבת המוות בקרב מי שנפטרו במהלך תקופת ההרשמה לתוכנית. כל מטופל במערכת HFHS מקבל מספר תיק רפואי קבוע לכל החיים, אשר מקושר בין כל טבלאות הנתונים.

המחקר נבחן ואושר על ידי ועדת האתיקה (Institutional Review Board – IRB) של מערכת הבריאות הנרי פורד, ובוצע בהתאם להנחיות האגודה הבינלאומית לפרמקו-אפידמיולוגיה (International Society for Pharmacoepidemiology) בנושא עקרונות נאותים למחקר אפידמיולוגי תרופתי (Good Pharmacoepidemiology Practices): https://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm

אוכלוסיית המחקר

קריטריוני הכללה:

ילדים שנולדו והיו רשומים בתוכנית HAP למשך יותר מ-60 יום בין 1 בינואר 2000 ל-31 בדצמבר 2016, כאשר HFHS שימשה עבורם כמערכת הבריאות הראשית.

קריטריוני הדירה:

נבדקים עם מומים כרומוזומליים, שיתוק מוחין, סיסטיק פיברוזיס, ספינה ביפידה, מחלת לב מולדת, או מומים מוחיים, ניורולוגיים או מולדים אחרים – בין אם נוכחים בלידה ובין אם התגלו לאחריה. הדירה זו נועדה להבטיח כי המחקר יבחן תוצאות בריאותיות ארוכות טווח בקרב עוקבת לידה של ילדים בריאים באופן כללי.

הגדרות והערכת תוצאות

התוצאה הראשית במחקר זה הייתה תוצאה משולבת של מחלות כרוניות, שכללה מצבים שנקבעו על פי יוזמת מדידת בריאות הילד והמתבגר² (Child and Adolescent Health Measurement Initiative), והורחבה כך שתכלול מצבים הנחשבים לבעלי חשיבות ציבורית או בריאותית בהתאם למסמך הרשמי של ה-CDC: *White Paper on Studying the Safety of the Childhood Immunization Schedule*.¹⁷

הרכב התוצאה המשולבת כלל את המצבים הבאים: סוכרת, אסתמה, אלרגיה למזון, סרטן, תפקוד מוחי לקוי, מחלות אטופיות ואוטואימוניות, והפרעות ניורולוגיות, ניורו-התפתחותיות, אפילפטיות ונפשיות. נבדק שסבל מאחד או יותר מהמצבים הללו סווג כבעל מחלה כרונית.

מצבים בריאותיים נוספים שנבחנו אך לא נכללו בתוצאה המשולבת כללו: התקף אסתמה או ברונוכספוזם, אנפילקסיס, אקזמה (אקוטית וכרונית), דלקת אוזניים (אקוטית וכרונית) ואלרגיה לבוטנים.

המצבים הרפואיים הוגדרו לפי קודי האבחון הבינלאומיים (ICD-9-CM ו-ICD-10-CM), כפי שתועדו ברשומות רפואיות של נבדקים במהלך תקופת ההרשמה בתוכנית. הנבדקים סווגו לפי חשיפתם לחיסונים טרם הופעת כל מצב רפואי (חשופים לעומת לא-חשופים), ולאחר מכן הושוּו ביניהם בהתאם למצב החשיפה.

"תפקוד מוחי לקוי" הוגדר כאנצפלופתיה או אנצפליטיס. "הפרעות נוירו-התפתחותיות" הוגדרו כאוטיזם, טיקים, ADD/ADHD, עיכוב התפתחותי, הפרעת דיבור, וכן לקויות למידה, תנועה, שכל, התנהגות או הפרעות פסיכולוגיות אחרות. "הפרעות נפשיות" הוגדרו כחרדה, דיכאון, הפרעה דו־קוטבית, פוביה, הפרעה רגשית, פסיכוזה, הפרעת סומטיזציה, הפרעות אכילה, מאניה, הפרעות מצב רוח, OCD, הפרעת אישיות, והפרעות הסתגלות/לחץ.

רק ילדים בני שנתיים ומעלה נכללו בהערכת הפרעות נוירו-התפתחותיות והפרעות נפשיות. אקזמה כרונית הוגדרה כהישנות לפחות פעם אחת לאחר 60 ימים ממועד ההתקף הראשון. דלקת אוזניים כרונית הוגדרה כשתי הישנויות או יותר בתוך שנה אחת ממועד ההתקף הראשון.

ניתוח סטטיסטי

המאפיינים התיאוריים דווחו כאחוזים, ממוצעים $\pm$ סטיות תקן, או חציון עם טווח רבעוני (IQR). לשם השוואת מאפייני הבסיס בין ילדים מחוסנים ולא-מחוסנים בלידה נעשה שימוש במבחני חי-בריבוע (Chi-square).

המספר הכולל של האירועים עבור כל תוצאה, וכן שיעור ההיארעות ל-1,000,000 שנות-מטופל, חושבו. יחסי שיעורי ההיארעות חושבו באמצעות מודלי רגרסיה מסוג פואסון והוצגו עם רווח סמך של 95%.

להערכת הקשר בין תוצאות הבריאות למצב החיסון נעשה שימוש במודלים חד-משתניים ורב-משתניים מסוג *Cox proportional hazards*.

שיטת קפלן-מיייר (Kaplan-Meier) שימשה להערכת הסיכון המצטבר במשך 10 שנים להתפתחות מצב כרוני — החל מלידה ועד להופעת האירוע הראשון — תוך סיווג לפי חשיפה מוקדמת לחיסון (חשופים לעומת לא-חשופים).

ההשוואה בין הקבוצות נעשתה באמצעות מבחן log-rank. ערך p קטן מ-0.05 נחשב מובהק סטטיסטית.

מכיוון שמשך ההרשמה בתוכנית היה קצר יותר בקבוצת הלא-מחוסנים, בוצעו ניתוחי רגישות חוזרים בקרב נבדקים שהיו רשומים לפחות שנה אחת, שלוש שנים, וחמש שנים. בנוסף, כדי לצמצם הטיית אבחון אפשרית בקרב נבדקים שהשתמשו פחות בשירותי בריאות, בוצע ניתוח רגישות נוסף שכלל רק נבדקים שהייתה להם לפחות פגישה אחת במערכת HFHS במהלך תקופת ההרשמה.

תוצאות

אוכלוסיית המחקר

בסך הכול עמדו 18,468 נבדקים רצופים בקריטריוני ההכללה למחקר. מתוכם, 1,957 ילדים לא נחשפו לחיסונים כלל, ו-16,511 נחשפו לפחות לחיסון אחד (ראו טבלה 1). בקרב הנחשפים לחיסונים, מספר החיסונים החציוני היה 18 (IQR 2–28).

מאפיינים שנמצאו שכיחים יותר בקבוצת הילדים המחוסנים כללו: מין נקבה, שיוך אתני אפרו-אמריקאי, משקל לידה נמוך, פגות, מצוקה נשימתית ולחץ או טראומה בלידה.

משך המעקב החציוני לכלל הנבדקים היה 904 ימים (IQR 392–1,954), בקבוצת המחוסנים 970 ימים (IQR 196–1,081), ובקבוצת הלא-מחוסנים 461 ימים (IQR 196–1,081). משך ההרשמה המקסימלי היה 6,575 ימים בקבוצת המחוסנים ו-6,386 ימים בקבוצת הלא-מחוסנים.

תוצאות קליניות

שיעורי ההיארעות ויחסי שיעורי ההיארעות (IRR), בהתאם לחשיפה לחיסון טרם התפתחות המחלה, חושבו (ראו טבלה 2).

באופן כללי, התפתחות מצב בריאותי כרוני נצפתה בתדירות גבוהה יותר בקבוצה שנחשפה לחיסונים לעומת הקבוצה שלא נחשפה (277 לעומת 112 מקרים למיליון שנות-מטופל, $p < 0.0001$), עם יחס היארעות כולל של (IRR 2.48 (CI 2.12–2.91).

נמצא קשר מובהק סטטיסטית בין חיסון לבין שכיחות מוגברת של **אסתמה**, **מחלות אטופיות**, **מחלות אוטואימוניות**, וכן **הפרעות נוירו-התפתחותיות** ו**הפרעות נפשיות**, כולל עיכוב התפתחותי והפרעות דיבור.

לא נמצא קשר מובהק סטטיסטית בין חשיפה לחיסונים לבין שכיחות של **סרטן**, **אלרגיה למזון**, **אוטיזם**, **מוגבלות מוטורית**, או **הפרעות נוירולוגיות/אפילפטיות**.

מצבים נוספים שהופיעו בתדירות גבוהה יותר בקרב המחוסנים כללו:

- דלקת אוזניים (IRR 6.63, CI 5.73–7.66)
- דלקת אוזניים כרונית (IRR 5.67, CI 4.37–7.37)
- אנפילקסיס (IRR 8.88, CI 1.24–63.47)
- התקף אסתמה או ברונוכופזם (IRR 6.30, CI 3.85–10.31).

חשיפה לחיסונים **לא נמצאה** קשורה לעלייה מובהקת בשכיחות **אקזמה** (IRR 1.06, CI 0.91–1.23), **אקזמה כרונית** (IRR 0.94, CI 0.74–1.20), או **אלרגיה לבוטנים** (IRR 6.80, CI 0.95–48.69).

לאחר התאמות רב-משתניות, ניתוח *Cox proportional hazards* הראה כי חשיפה לחיסונים הייתה קשורה באופן עצמאי לעלייה בסיכון להתפתחות מצב בריאותי כרוני (HR 2.54, CI 2.16–2.97) (ראו טבלה 3).

חשיפה לחיסונים נמצאה קשורה באופן עצמאי לעלייה בסיכון ל-

- אסתמה
- אקזמה
- מחלות אטופיות ואוטואימוניות
- הפרעות נוירו-התפתחותיות (כולל עיכוב התפתחותי והפרעות דיבור).

גורמים נוספים שנמצאו קשורים באופן עצמאי לעלייה בסיכון למחלות כרוניות היו:

- מין זכר (HR 1.33, CI 1.26–1.41)
- מוצא אפרו-אמריקאי (HR 1.11, CI 1.04–1.18)
- משקל לידה נמוך (HR 1.20, CI 1.01–1.42)

- משקל לידה נמוך מאוד (HR 1.48, CI 1.14–1.91)
- פגות (HR 1.24, CI 1.09–1.41).

לא נמצא קשר מובהק בין חיסון לבין סיכון מוגבר ל-סרטן, אלרגיה למזון, אוטיזם, מוגבלות מוטורית, או הפרעות נוירולוגיות, אפילפטיות או נפשיות.

לא ניתן היה לחשב יחסי היארעות או יחסי סיכון עבור תפקוד מוחי לקוי, סוכרת, ADHD, טיקים או הפרעות התנהגות, למידה, אינטלקטואליות או פסיכולוגיות אחרות – מאחר שכל המקרים הופיעו **אך ורק** בקבוצת המחסונים, ולא נרשם אף מקרה בקבוצת הלא-מחסונים.

חשיפה לחיסונים נמצאה גם קשורה באופן עצמאי לעלייה בסיכון למחלות נוספות, ובהן:

- דלקת אוזניים (HR 7.00, CI 6.05–8.10)
- דלקת אוזניים כרונית (HR 7.89, CI 6.08–10.24)
- אנפילקסיס (HR 5.64, CI 1.11–28.74)
- התקף אסתמה או ברונוכספזם (HR 5.82, CI 3.58–9.47)
- אקזמה (HR 1.31, CI 1.13–1.52).

לא נמצא קשר מובהק בין חשיפה לחיסונים לבין **אקזמה כרונית** (HR 1.26, CI 0.98–1.60) או **אלרגיה לבוטנים** (HR 6.31, CI 0.88–45.37).

ניתוח זמן-לאירוע

הניתוח הראה כי ההסתברות הכוללת להישאר חופשיים ממחלה כרונית לאחר 10 שנות מעקב הייתה 43% בקבוצת המחסונים, לעומת 83% בקבוצת הלא-מחסונים ($p < 0.0001$ במבחן log-rank) (ראו תרשים 1).

במהלך תקופת ההרשמה נרשמו שישה מקרי מוות בעוקבה. לאחר סקירה ידנית של הרשומות הרפואיות (כולל תעודות פטירה, כאשר היו זמינות), נקבע כי סיבת המוות הייתה:

- מהלך רפואי מורכב מלידה (2 מחוסנים, 1 לא-מחסון),
- פגיעת מוח (1 מחוסן),
- סיבה לא ידועה (2 מחוסנים).

ניתוחי רגישות (Sensitivity Analyses)

מכיוון שמשך ההרשמה החציוני בתוכנית הביטוח היה קצר יותר בקבוצת הלא-מחסונים, בוצע ניתוח רגישות לבדיקת התפתחות מצב בריאותי כרוני בקרב נבדקים שנשארו בתוכנית לפחות שנה אחת, שלוש שנים וחמש שנים.

התוצאות הראו עקביות ברורה:

- בקרב נבדקים שנרשמו לפחות לשנה אחת: (IRR 2.75 (CI 2.31–3.28
- לפחות שלוש שנים: (IRR 3.38 (CI 2.67–4.30
- לפחות לחמש שנים: (IRR 4.09 (CI 2.84–5.90.

הסיכון היחסי לפתח מצב בריאותי כרוני (Hazard Ratio) היה גם הוא מוגבר באופן עקבי:

- לשנה אחת: (HR 2.84 (CI 2.38–3.38
- שלוש שנים: (HR 3.48 (CI 2.74–4.42
- לחמש שנים: (HR 4.05 (CI 2.82–5.83.

כדי להתמודד עם אפשרות של הטיית אבחון (ascertainment bias) בקרב נבדקים שהשתמשו פחות בשירותי בריאות, בוצע ניתוח רגישות נוסף שכלל רק נבדקים שהייתה להם לפחות פגישה רפואית אחת במהלך תקופת ההרשמה. גם כאן, החשיפה לחיסונים נמצאה קשורה לשיעור היארעות גבוה יותר של מצב בריאותי כרוני:

- (IRR 1.83 (CI 1.56–2.14
- סיכון מוגבר לפיתוח מחלה כרונית: (HR 1.87 (CI 1.60–2.19.

דיון

ממצאים עיקריים

המחקר הנוכחי הוא ניתוח מקיף שנועד לבדוק האם חשיפה לחיסונים קשורה בהתפתחות מצבים בריאותיים כרוניים ארוכי טווח בילדים — או שמא התוצאות דומות ואף טובות יותר אצל ילדים שלא חוסנו כלל. לא נמצא קשר מובהק בין חשיפה לחיסונים לבין שכיחות של סרטן, אלרגיה למזון, אוטיזם, אפילפסיה ומצבים נוספים. לא ניתן היה לבצע השוואה סטטיסטית למצבים מסוימים כגון סוכרת ו-ADHD, משום שלא נרשמו כלל מקרים בקבוצת הלא-מחוסנים. עם זאת — ובניגוד לציפיות החוקרים — נמצא כי חשיפה לחיסונים קשורה באופן עצמאי לעלייה של פי 2.5 בהסתברות לפתח מצב בריאותי כרוני, בהשוואה לילדים שלא חוסנו כלל. הקשר נבע בעיקר מעלייה בסיכון ל־אסתמה, מחלות אטופיות, אקזמה, מחלות אוטואימוניות והפרעות נזירי-התפתחותיות. ממצאים אלה מצביעים כי אצל חלק מהילדים, החשיפה לחיסונים עשויה להגביר את הסיכון להתפתחות מצבים כרוניים, במיוחד באחת מהקטגוריות הנ"ל.

פרשנות והשוואה למחקרים קודמים

אין ספק שחיסונים תרמו תרומה עצומה בהפחתת שכיחותן של מחלות זיהומיות ובמניעת תמותה, ונחשבים לאחת מהצלחות בריאות הציבור הגדולות במאה ה-20.¹⁸ לוח החיסונים של ה-CDC התרחב מחמישה חיסונים בלבד בשנת 1994 ל-15 חיסונים בשנת 2020. עם זאת, קיים מחסור בנתונים המעריכים את השפעת החיסונים על בריאות ארוכת טווח — לטובה או לרעה — ובייחוד לגבי מצבים הקשורים למערכת החיסון. ניסויים קליניים לפני ואחרי אישור חיסון כמעט ואינם כוללים קבוצת ביקורת שלא נחשפה כלל לחיסונים, בשל מגבלות אתיות. בנוסף, תקופת המעקב הקצרה (פחות מ-30 יום לרוב) אינה מאפשרת לזהות השפעות מאוחרות. מחקרים תצפיתיים אמנם ממלאים חלקית את הפער הזה, אך עד כה הציגו תוצאות סותרות: חלקם ממצאו קשר בין חיסון לבין עלייה בסיכון לאסתמה, אטופיה, אקזמה, מחלות אוטואימוניות והפרעות נזירי-התפתחותיות — כפי שנמצא גם במחקר זה.^{13–28} אחרים לא מצאו קשר כזה.^{12, 15, 29–38}

מגבלה מרכזית ברוב המחקרים הקודמים היא היעדר קבוצה שאינה מחוסנת כלל — כך שההשוואות נעשו בין סוגי חיסונים שונים, אך לא בין ילדים מחוסנים ולא-מחוסנים באופן מוחלט.

לדוגמה, מחקר גרמני שכלל סקר הורים מצא שלא היה קשר בין חיסון לבין אסתמה או אקזמה³¹ — אך הוגבל בהטיית דיווח של הורים ובקבוצה קטנה מאוד של לא-מחוסנים, שחלקם כנראה כן נחשפו לחיסונים אחרים.

על פי דו"ח IOM משנת 2013, רק מעט מאוד מחקרים בחנו את לוח החיסונים כולו או גרסאות שלו, ואף אחד מהם לא השווה אוכלוסיות לא-מחוסנות לחלוטין עם אוכלוסיות מחוסנות חלקית או מלאה.¹⁰ לפיכך, המחקר הנוכחי — ככל הידוע לנו — הוא הראשון שבוחן לאורך זמן תוצאות קליניות מרובות בין ילדים מחוסנים (כל חיסון שהוא) לבין ילדים שלא קיבלו חיסון כלל, במסגרת מערכת ביטוח סגורה, בהתבסס על נתוני רשומות רפואיות אמיתיים.

מנגנונים ביולוגיים אפשריים

המנגנונים הביולוגיים שבאמצעותם חשיפה לחיסונים עשויה להעלות את הסיכון הבריאותי אצל חלק מהנבדקים עדיין אינם ברורים, אך ככל הנראה משתנים לפי סוג החיסון, מצב הילד ומרכיביו הגנטיים והחיסוניים.

הספרות מצביעה על כך שחיסונים עשויים לעורר תגובה גנטית או חיסונית חריגה בקרב אנשים בעלי רגישות מולדת.^{39–40}

החיסונים נועדו לגרום להפעלה ממוקדת של מערכת החיסון, אך קיימים פערים משמעותיים בהבנת המנגנונים האימונולוגיים המעורבים, ועלה חשש להשפעות בלתי רצויות בקרב אנשים רגישים.^{41–42}

דו"ח IOM קבע כי אנשים המגיבים באופן חריג לחיסון לרוב נושאים רגישות קודמת — בין אם בשל שונות גנטית (ב-DNA האנושי או במיקרוביום), חשיפה סביבתית, שלב התפתחותי, מחלה או התנהגות.⁴³ יש לזכור שחיסונים כוללים בנוסף לאנטיגנים גם רכיבים אחרים — משמרים, אדג'ובנטים, תוספים ושאריות תהליך הייצור.⁴⁴

המחקר הנוכחי לא נועד לזהות השפעת רכיב בודד או תהליכים אפיגנטיים מסוימים, אך חשוב לציין שהקבוצה הלא-מחוסנת לא נחשפה כלל לחומרים אלו, בעוד שהקבוצה המחוסנת נחשפה לאחד או יותר מהם.

אפיגנטיקה וההשפעה על ביטוי גנים

תחום האפיגנטיקה בוחן כיצד הסביבה משפיעה על ביטוי הגנים מבלי לשנות את רצף ה-DNA עצמו. מחקרים מראים כי מנגנונים אפיגנטיים עשויים למלא תפקיד בהתפתחות מחלות רבות — כולל אסתמה, אטופיה, אקזמה, מחלות אוטואימוניות והפרעות נירון-התפתחותיות.^{45–50}

נמצא כי קיימות שונות גנטית בין-אישית בתגובתיות החיסונית לחיסונים.^{51–52} תחום חדש הנקרא *Adversomics* שואף לשלב גישות של רפואה מותאמת אישית לחקר תגובות לוואי של חיסונים, בעזרת ניתוחים גנומיים, אפיגנטיים וביוסטטיסטיים כדי לזהות מראש אנשים הרגישים להשפעות שליליות.^{52–53}

כיוון שחיסונים ניתנים בדרך כלל לאנשים בריאים, ולנוכח היקף השימוש הרחב, כל בעיית בטיחות—even נדירה—עשויה להשפיע על אוכלוסיות גדולות.⁵⁴ תוצאות המחקר הנוכחי מציעות כי ייתכן שאנו **מעריכים בחסר** את שיעור האוכלוסייה הרגישה להשפעות לוואי של חיסונים.

מחלות אוטואימוניות ואטופיות

נמצא סיכון גבוה פי 6 להתפתחות מחלה אוטואימונית בקרב הילדים שחוסנו. מחקרים שונים קשרו חיסונים או רכיביהם (כגון אדג'ובנטים) עם מצבים כגון טרומבוציטופניה, דלקת מפרקים שגרונית, זאבת, טרשת נפוצה ותסמונת גיליאן-ברה.^{10, 23, 24, 55}

אמנם רוב מחלות האוטואימוניות נדירות, אך יחד הן מהוות כ-4.5% עד 9.4% מהאוכלוסייה.^{56–57} הגישה המחקרית הרווחת כיום מצביעה על גורמים סביבתיים, כולל אפיגנטיקה, כטריגר למחלות אלו בקרב אנשים בעלי נטייה גנטית.⁴⁵

המנגנונים המוצעים כוללים **חיקוי מולקולרי** (דמיון מבני בין רכיב חיסון לאנטיגן עצמי) ו-**הפעלה עקיפה** (הפעלת תאי חיסון עצמיים בעקבות גורם זר).⁴⁰

נמצא גם קשר של פי 4 לעלייה באסתמה ופי 6 בהתקפי אסתמה בקרב מחוסנים — ממצא התואם למחקר של Odent ואחרים, שדיווח על סיכון מוגבר פי 5.4 לאסתמה בקרב מקבלי חיסון DTP לעומת לא-מחוסנים.²⁰

הפרעות נוירו-התפתחותיות

רוב המחקרים בתחום התמקדו בחיסון MMR או בחשיפה לתימרוסל ובחנו קשר אפשרי לאוטיזם, אך בדרך כלל לא נמצא קשר כזה — בהתאם גם לממצאים כאן.^{35–61}

עם זאת, המחקר הנוכחי מצא קשר מובהק מאוד בין חשיפה לחיסונים לבין התפתחות **הפרעה נוירו-התפתחותית** (HR 5.84, CI 3.02–11.27), גם לאחר בקרה על משתנים כמו מין, גזע, משקל לידה ופגות. הסיכון המוגבר נבע בעיקר מהפרעות דיבור, עיכוב התפתחותי, טיקים, ADHD והפרעות התנהגות ותנועה. הגורמים המדויקים לקשר זה עדיין לא מובנים במלואם, אך ייתכן שחיסונים משמשים כגורם סביבתי משפיע בילדים בעלי רגישות ביולוגית או גנטית.

חוזקות המחקר

אחד היתרונות המרכזיים של מחקר זה הוא שבוצע במסגרת אוכלוסייה סגורה ומבוקרת, שכללה עוקבת לידה רצופה — כלומר, כל הילדים שנולדו בתקופה הנחקרת נכללו ללא סינון שרירותי. המחקר העריך את המשתתפים רק במהלך תקופת ההרשמה שלהם למערכת הבריאות, הסתמך **אך ורק** על רשומות רפואיות אמיתיות לקביעת אבחנות, ביקורים רפואיים וחיסונים שניתנו — בניגוד למחקרים קודמים שהתבססו לעיתים על דיווח הורי או סקרי זיכרון. בנוסף, נכללה כאן **קבוצה שלמה שלא חוסנה כלל**, דבר נדיר במחקרים מסוג זה. המחקר גם השתמש בקיבוץ של מצבים רפואיים דומים (composite outcomes), מה שמאפשר לחשוף קשרים מערכתיים שלא בהכרח נראים כאשר בוחנים מחלות בודדות — במיוחד אם הן נדירות.

למרות שחלק מהממצאים היו בלתי צפויים, אחרים תואמים את המסקנות של סקירות שיטתיות קודמות, כולל אלו של **המכון לרפואה (IOM)** — למשל, הקשר הסיבתי הידוע בין חיסונים לבין אנפילקסיס (שגם כאן נצפה), לצד דחיית הקשר הסיבתי בין חיסונים לבין סרטן, או בין חיסון MMR לאוטיזם.^{43, 70} ממצאים אלה מחזקים את **התוקף הפנימי** של תוצאות המחקר.

המחקר גם הקטין את הסיכון לטעויות סיווג של חשיפה לחיסונים:

1. מחקרים קודמים מצאו התאמה גבוהה בין נתוני חיסונים ממערכות בריאות ממוחשבות לבין דיווחי הורים או בדיקות ידניות של תיקים רפואיים, במיוחד בקרב לא-מחוסנים.^{71, 72}
2. כל נבדק במחקר זה היה בעל תיק רפואי אלקטרוני שכלל נתוני חיסונים גם ממערכת HFHS וגם ממאגר החיסונים של מדינת מישגן, שאליו נדרש על פי חוק לדווח כל חיסון תוך 72 שעות ממועד מתן החיסון.

לפי מיטב הידוע, זהו המחקר הכולל את העוקבה הגדולה ביותר אי פעם של ילדים שלא חוסנו כלל, עם תקופת תצפית של עד 18 שנים עבור חלקם.

מגבלות המחקר

למחקר זה, כמו לכל מחקר רטרוספקטיבי, יש מגבלות. מאחר שמדובר בנתונים מן העבר, לא ניתן לשלול לחלוטין קיומם של משתנים מתערבים שלא זוהו. עם זאת, העובדה שנמצאו קשרים מובהקים סטטיסטית בין חיסון לבין מצבים רפואיים מסוימים — עם יחסי סיכון (HR) בטווח של פי 2.5–6 — מצביעה על כך שהשפעת משתנים מתערבים בלתי מבוקרים, אם קיימת, כנראה אינה מספיקה לבטל את הקשרים הללו.

המחקר לא כלל מידע על מצב סוציו-אקונומי, תזונה, אורח חיים או גורמים לאחר הלידה, אך כן בוצעה התאמה למשתנים חשובים כמו מין, מוצא אתני, גיל היריון ומשקל לידה. הספרות ממליצה לבחון גם מצבים רפואיים שאין להם קשר סיבתי צפוי לחיסונים — למשל פציעות או סרטן — כדי לאמוד את עוצמת ההשפעה של משתנים מתערבים.¹⁷ בהקשר זה, העובדה שלא נמצא קשר בין חשיפה לחיסונים לבין סרטן מחזקת את תקפות הממצאים.

כמקובל במחקרי אוכלוסייה אפידמיולוגיים, נעשה שימוש בקודי אבחון ממאגרי נתונים מנהליים — גישה יעילה, אך בעלת מגבלות מובנות.

ילדים לא-מחוסנים נוטים בדרך כלל לפקוד את מערכת הבריאות בתדירות נמוכה יותר.⁷³ ביקורי "בדיקות תקופתיות" חופפים לרוב ללוח החיסונים, ולכן ילדים שמתחסנים זוכים ליותר מפגשים רפואיים — דבר שעלול להוביל להטיית אבחון (ascertainment bias), כלומר: סיכוי גבוה יותר לזהות אצלם מצבים רפואיים.

במחקר זה נמצא כי ילדים מחוסנים עברו בממוצע 7 ביקורים רפואיים בשנה, ללא קשר לשאלה אם אובחנו במחלה כרונית או לא.

ילדים לא-מחוסנים עברו בממוצע 2 ביקורים בשנה, אך כאשר סבלו ממחלה כרונית — המספר עלה לכמעט 5 ביקורים בשנה, מה שמרמז שכאשר נדרש טיפול רפואי — ההורים אכן פנו לעזרה.

יתרה מזו, רבות מהמחלות שנבחנו כאן — כמו אסתמה, סוכרת, אנפילקסיס או התקפי אסתמה — הן מצבים חמורים שאינם ניתנים לטיפול עצמי, ולכן סביר להניח שהן זוהו גם בקרב הלא-מחוסנים.

כדי לוודא שהבדלים בשימוש במערכת הבריאות או במשך המעקב לא משפיעים על הממצאים, החוקרים ביצעו מספר ניתוחי רגישות נוספים, כולל חזרה על ניתוח Cox עבור הנמצאים בתוכנית למשך שנה, שלוש שנים וחמש שנים, וכן בקרב ילדים שהייתה להם לפחות פגישה רפואית אחת — ובכל המקרים התוצאות נותרו עקביות.

לפיכך, הקשר בין חיסון לבין סיכון מוגבר לפתח מחלה כרונית **נמצא עצמאי ואינו נובע** מהבדלים בגישה לשירותי בריאות.

לבסוף, המחקר התמקד **אך ורק** בבחינת הקשר בין עצם החשיפה לחיסון לבין תוצאות רפואיות בעלות משמעות קלינית — כלומר, מצבים התורמים לנטל המחלות הכרוניות ההולך וגדל בקרב ילדים. הוא **לא בחן** את ההשפעה של סוגי חיסונים מסוימים, מספר החיסונים, או סדר מתן החיסונים — דבר שמגביל את ההיקף אך גם מצמצם את הסיכון לייחוס סיבתי הפוך (reverse causality).

מסקנה

במחקר זה נמצא כי חשיפה לחיסונים בילדים הייתה קשורה בעלייה בסיכון להתפתחות מחלות כרוניות. הקשר נבע בעיקר מעלייה בשכיחותם של מצבים כגון **אסתמה, מחלות אטופיות, אקזמה, מחלות אוטואימוניות והפרעות נוירו־התפתחותיות**.

ממצאים אלו מצביעים על כך שאצל חלק מהילדים בעלי רגישות ביולוגית או גנטית, חשיפה לחיסונים עשויה להעלות את ההסתברות להתפתחות מצב בריאותי כרוני — במיוחד באחת מהקטגוריות הללו.

עם זאת, חשוב להדגיש כי ממצאים ראשוניים אלו **אינם מוכיחים קשר סיבתי**, ויש צורך במחקרים נוספים **ומעמיקים** כדי לבחון את המנגנונים האפשריים ולאמת את הקשרים שנצפו.

טבלה 1. מאפייני לידה ודמוגרפיה לפי סטטוס חשיפה לחיסון

דמוגרפיה	אוכלוסיית המחקר (n=18,468)	ללא חיסון (n=1,957)	כל חיסון (n=16,511)	ערך P
זכר	9,395 (51%)	1,077 (55%)	8,318 (50%)	<0.001
גזע				<0.001
לבן	6,858 (37%)	900 (46%)	5,958 (36%)	
אפרו-אמריקאי	6,625 (36%)	453 (23%)	6,172 (37%)	
אסייתי	1,131 (6%)	87 (4%)	1,044 (6%)	
היספני	503 (3%)	31 (2%)	472 (3%)	
אחר	3,351 (18%)	486 (25%)	2,865 (17%)	
משקל לידה				<0.001
תקין	17,701 (96%)	1,907 (97%)	15,794 (96%)	
נמוך	539 (3%)	21 (1%)	518 (3%)	
נמוך מאוד	228 (1%)	29 (2%)	199 (1.2%)	
פגות	1,063 (6%)	34 (2%)	1,029 (6%)	<0.001
מצוקה נשימתית בלידה	685 (4%)	26 (1%)	659 (4%)	<0.001
טראומת לידה	200 (1%)	4 (0%)	196 (1%)	<0.001
זריקות חיסון	1,958 (10.6%)			
0	3,330 (18.0%)			
1-10	7,476 (40.5%)			
11-20	4,981 (27.0%)			
21-30	724 (3.9%)			
>30				

הגדרות: משקל לידה (תקין < 2,500 גרם; משקל לידה נמוך = פחות מ-2,500 גרם; משקל לידה נמוך מאוד = פחות מ-1,500 גרם)

חשיפה לחיסון לצורך השוואת מאפייני הבסיס הייתה קבלת חיסון כלשהו במהלך ההרשמה לתוכנית

טבלה 2. שכיחות מצבים בריאותיים כרוניים לפי סטטוס חשיפה לחיסון*

תוצאה	כל חשיפה לחיסון	ללא חשיפה לחיסון	IRR (רווח בר-סמך 95%)	P
	N (שכיחות ל-1,000,000)	N (שכיחות ל-1,000,000)		
מצב בריאותי כרוני	4,732 (277.3)	160 (111.7)	2.48 (2.12-2.91)	<0.0001
אסטמה	2,867 (145.6)	52 (35.6)	4.09 (3.11-5.38)	<0.0001
מחלה אטופית	946 (41.2)	23 (15.6)	2.64 (1.74-3.99)	<0.0001
מחלה אוטואימונית	201 (8.4)	2 (1.4)	6.16 (1.53-24.79)	0.01
תפקוד לקוי של המוח	8 (0.3)	0 (0.0)	פ	
סרטן	169 (7.0)	13 (8.8)	0.79 (0.45-1.39)	0.42
סוכרת	42 (1.7)	0 (0.0)	פ	
אלרגיה למזון	577 (24.3)	30 (20.5)	1.19 (0.82-1.71)	0.36
הפרעה נפשית	341 (15.9)	5 (4.5)	3.50 (1.45-8.46)	<0.01
הפרעה נוירולוגית-התפתחותית	1,029 (50.2)	9 (8.2)	6.15 (3.19-11.86)	<0.0001
הפרעת קשב וריכוז	262 (12.1)	0 (0.0)	פ	
אוטיזם	23 (1.1)	1 (0.9)	1.16 (0.16-8.62)	0.88
לקות התנהגותית	165 (7.6)	0 (0.0)	פ	
עיכוב התפתחותי	219 (10.1)	3 (2.7)	3.74 (1.20-11.68)	0.02
לקות למידה	65 (3.0)	0 (0.0)	פ	
לקות שכלית	5 (0.2)	0 (0.0)	פ	
הפרעת דיבור	463 (21.8)	6 (5.4)	4.02 (1.80-9.00)	<0.001
לקות מוטורית	150 (6.9)	2 (1.8)	3.83 (0.95-15.47)	0.06
טיקים	46 (2.1)	0 (0.0)	פ	
לקות פסיכולוגית אחרת	9 (0.4)	0 (0.0)	פ	
הפרעה נוירולוגית	127 (5.2)	12 (8.1)	0.64 (0.35-1.16)	0.14
הפרעת התקפים	319 (13.3)	12 (8.2)	1.63 (0.92-2.91)	0.09

* לא ניתן היה לחשב את יחסי שיעורי ההיארעות עבור תפקוד לקוי של המוח, סוכרת, הפרעת קשב וריכוז, טיקים או התנהגות, לקות למידה, שכלית או פסיכולוגית אחרת מכיוון שכל המקרים התרחשו בקבוצה שנחשפה לחיסון ולא התרחשו מקרים בקבוצה שלא נחשפה

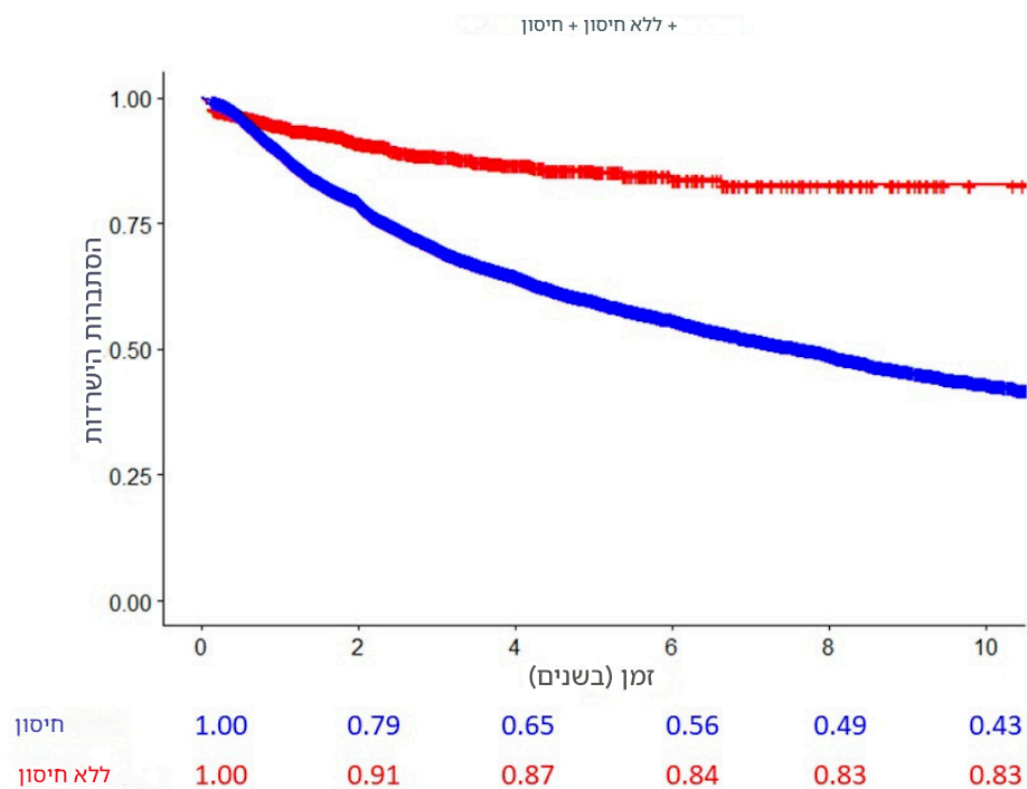
טבלה 3. ניתוח רגרסיה של סיכונים פרופורציונליים לפי קוקס לחשיפה לחיסונים והתפתחות מצב בריאותי כרוני*

תוצאה	יחסי סיכון לא מתוקננים (רווח בר-סמך 95%)		יחסי סיכון מתוקננים (רווח בר-סמך 95%)	
	P		P	
מצב בריאותי כרוני	2.59 (2.21-3.03)	<0.0001	2.54 (2.16-2.97)	<0.0001
אסטמה	4.50 (3.42-5.93)	<0.0001	4.29 (3.26-5.65)	<0.0001
מחלה אטופית	3.11 (2.06-4.71)	<0.0001	3.03 (2.01-4.57)	<0.0001
מחלה אוטואימונית	6.12 (1.52-24.67)	0.01	5.96 (1.48-24.11)	0.02
תפקוד לקוי של המוח	פ		פ	
סרטן	0.86 (0.49-1.52)	0.61	0.90 (0.51-1.59)	0.72
סוכרת	פ		פ	
אלרגיה למזון	1.38 (0.96-2.00)	0.08	1.40 (0.97-2.02)	0.07
הפרעה נפשית	1.69 (0.70-4.09)	0.25	1.63 (0.69-3.82)	0.26
הפרעה נוירולוגית-התפתחותית	5.61 (2.91-10.82)	<0.0001	5.53 (2.91-10.51)	<0.0001
הפרעת קשב וריכוז	פ		פ	
אוטיזם	1.01 (0.13-7.55)	0.99	0.62 (0.10-3.69)	0.60
מוגבלות התנהגותית	פ		פ	
עיכוב התפתחותי	3.87 (1.24-12.10)	0.02	3.28 (1.13-9.55)	0.03
מוגבלות שכלית	פ		פ	
לקות למידה	פ		פ	
מוגבלות מוטורית	3.33 (0.82-13.48)	0.09	2.92 (0.82-10.40)	0.10
הפרעת דיבור	4.84 (2.16-10.84)	0.0001	4.47 (2.05-9.74)	<0.001
טיקים	פ		פ	
מוגבלות פסיכולוגית אחרת	פ		פ	
הפרעה נוירולוגית	0.75 (0.41-1.36)	0.34	0.83 (0.46-1.51)	0.55
הפרעת התקפים	2.01 (1.13-3.59)	0.02	1.66 (0.94-2.94)	0.08

יחסי סיכון מתוקננים למין, גזע, משקל לידה, מצוקה נשימתית בלידה, טראומת לידה ופג.

* לא ניתן היה לחשב את יחסי הסיכון עבור תפקוד לקוי של המוח, סוכרת, הפרעת קשב וריכוז, טיקים, או מוגבלות התנהגותית, למידה, שכלית או נפשית אחרת, מכיוון שכל המקרים התרחשו בקבוצה שנחשפה לחיסון ולא התרחשו מקרים בקבוצה שלא נחשפה

איור 1. עקומת קפלן מאייר: הישרדות ללא מחלה כרונית ל-10 שנים לפי חשיפה לחיסון



מקורות

1. Van Cleave J, Gortmaker SL, Perrin JM. Dynamics of obesity and chronic health conditions among children and youth. *JAMA* 2010;303(7):623–30. doi: 10.1001/jama.2010.104 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2010/02/18]
2. A national and state profile of leading health problems and health care quality for US children: key insurance disparities and across-state variations. *Acad Pediatr* 2011;11(3 Suppl):S22–33. doi: 10.1016/j.acap.2010.08.011 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2011/05/21]
3. Vaccine-preventable diseases, immunizations, and MMWR—1961–2011. *MMWR Suppl* 2011;60(4):49–57 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2011/10/07]
4. Review of vaccine hesitancy: Rationale, remit and methods. *Vaccine* 2015;33(34):4157–60. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.035 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2015/04/22]
5. Vaccination Coverage Among Children Aged 19–35 Months — United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67(40):1123–28. doi: 10.15585/mmwr.mm6740a4 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2018/10/12]
6. Challenges and controversies in immunization safety. *Infect Dis Clin North Am* 2001;15(1):21–39, viii [פורסם לראשונה באינטרנט: 2001/04/17]
7. Parents' choices and rationales for alternative vaccination schedules: a qualitative study. *Clin Pediatr (Phila)* 2015;54(3):236–43. doi: 10.1177/0009922814548838 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2014/09/10]
8. Kennedy A, Basket M, Sheedy K. Vaccine attitudes, concerns, and information sources reported by parents of young children: results from the 2009 HealthStyles survey. *Pediatrics* 2011;127 Suppl 1:S92–9. doi: 10.1542/peds.2010-1722N [פורסם לראשונה באינטרנט: 2011/04/20]
9. Gellin BG, Maibach EW, Marcuse EK. Do parents understand immunizations? A national telephone survey. *Pediatrics* 2000;106(5):1097–102. doi: 10.1542/peds.106.5.1097 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2000/11/04]
10. The Childhood Immunization Schedule and Safety: Stakeholder Concerns, Scientific Evidence, and Future Studies. (2013). DC: WB Saunders 1999:1144–1163. Chen R. *Safety of Vaccines*.
11. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(6):498–504. doi: 10.1097/00006454-200206000-00004 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2002/08/17]
12. Delay in diphtheria, pertussis, tetanus vaccination is associated with a reduced risk of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121(3):626–31. doi: 10.1016/j.jaci.2007.11.034 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2008/01/22]
13. Hurwitz EL, Morgenstern H. Effects of diphtheria-tetanus-pertussis or tetanus vaccination on allergies and allergy-related respiratory symptoms among children and adolescents in the United States. *J Manipulative Physiol Ther* 2000;23(2):81–90 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2000/03/14]

15. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(8):734–8. doi: 10.1001/archpedi.152.8.734 [פורסם לראשונה באינטרנט: 1998/08/13]
16. DeStefano F, Price CS, Weintraub ES. Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. *J Pediatr* 2013;163(2):561–7. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.02.001 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2013/04/03]
17. White Paper on studying the safety of the childhood immunization schedule in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine* 2016;34 Suppl 1:A1–A29. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.082 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2016/02/03]
18. Centers for Disease Control and Prevention. Ten great public health achievements—United States, 1900–1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48(12):241–3. [פורסם לראשונה באינטרנט: 1999/04/29]
19. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology* 1997;8(6):678–80. doi: 10.1097/00001648-199710000-00011 [פורסם לראשונה באינטרנט: 1997/11/05]
20. Odent MR, Culpin EE, Kimmel T. Pertussis vaccination and asthma: is there a link? *JAMA* 1994;272(8):592–3. [פורסם לראשונה באינטרנט: 1994/08/24]
21. Timing of routine infant vaccinations and risk of food allergy and eczema at one year of age. *Allergy* 2016;71(4):541–9. doi: 10.1111/all.12830 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2015/12/29]
22. Vaccination and allergic disease: a birth cohort study. *Am J Public Health* 2004;94(6):985–9. doi: 10.2105/ajph.94.6.985 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2004/07/14]
23. Chen RT, Pless R, Destefano F. Epidemiology of autoimmune reactions induced by vaccination. *J Autoimmun* 2001;16(3):309–18. doi: 10.1006/jaut.2000.0491 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2001/05/04]
24. Karussis D, Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev* 2014;13(3):215–24. doi: 10.1016/j.autrev.2013.10.003 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2014/02/12]
25. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001;84(3):227–9. doi: 10.1136/adc.84.3.227 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2001/02/24]
26. Gallagher CM, Goodman MS. Hepatitis B vaccination of male neonates and autism diagnosis, NHIS 1997–2002. *J Toxicol Environ Health A* 2010;73(24):1665–77. doi: 10.1080/15287394.2010.519317 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2010/11/09]
27. Temporal Association of Certain Neuropsychiatric Disorders Following Vaccination of Children and Adolescents: A Pilot Case-Control Study. *Front Psychiatry* 2017;8:3. doi: 10.3389/fpsy.2017.00003 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2017/02/06]
28. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353(9163):1485–8. doi: 10.1016/S0140-6736(98)09344-1 [פורסם לראשונה באינטרנט: 1999/05/08]
29. Early BCG and pertussis vaccination and atopic diseases in 5- to 7-year-old preschool children from Augsburg, Germany: results from the MIRIAM study. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(1):5–9. doi: 10.1111/j.1399-3038.2006.00485.x [פורסם לראשונה באינטרנט: 2007/02/14]

- Childhood immunization and atopic disease into middle-age—a prospective cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(2 Pt 1):301–6. doi: 10.1111/j.1399-3038.2009.00950.x [פורסם לראשונה באינטרנט: 2009/12/17] .30
- Vaccination status and health in children and adolescents: findings of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Dtsch Arztebl Int* 2011;108(7):99–104. doi: 10.3238/arztebl.2011.0099 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2011/03/18] .31
- The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: an international case-control study. *Arthritis Rheumatol* 2014;66(6):1559–67. doi: 10.1002/art.38429 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2014/03/05] .32
- Childhood vaccinations, timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001;108(6):E112. doi: 10.1542/peds.108.6.e112 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2001/12/04] .33
- Lack of association of Guillain-Barré syndrome with vaccinations. *Clin Infect Dis* 2013;57(2):197–204. doi: 10.1093/cid/cit222 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2013/04/13] .34
- Autism occurrence by MMR vaccine status among US children with older siblings with and without autism. *JAMA* 2015;313(15):1534–40. doi: 10.1001/jama.2015.3077 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2015/04/22] .35
- Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics* 2004;113(2):259–66. doi: 10.1542/peds.113.2.259 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2004/02/03] .36
- Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics* 2010;126(4):656–64. doi: 10.1542/peds.2010-0309 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2010/09/15] .37
- Thimerosal exposure in early life and neuropsychological outcomes 7–10 years later. *J Pediatr Psychol* 2012;37(1):106–18. doi: 10.1093/jpepsy/jsr048 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2011/07/26] .38
- Sibilia J, Maillefert JF. Vaccination and rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2002;61(7):575–6. doi: 10.1136/ard.61.7.575 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2002/06/25] .39
- Vaccination and autoimmune diseases: is prevention of adverse health effects on the horizon? *EPMA J* 2017;8(3):295–311. doi: 10.1007/s13167-017-0101-y [פורסם לראשונה באינטרנט: 2017/10/13] .40
- Pulendran B, Ahmed R. Immunological mechanisms of vaccination. *Nat Immunol* 2011;12(6):509–17. doi: 10.1038/nri3167 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2011/07/09] .41
- Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ* 2016;355:i5225. doi: 10.1136/bmj.i5225 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2016/10/16] .42
- Adverse Effects of Vaccines: Evidence and Causality*. In: Stratton K, Ford A, Rusch E. (Eds.) (2011). Washington, DC: US Government Printing Office. .43
- Offit PA, Jew RK. Addressing parents' concerns: do vaccines contain harmful preservatives, adjuvants, additives, or residuals? *Pediatrics* 2003;112(6 Pt 1):1394–7. doi: 10.1542/peds.112.6.1394 [פורסם לראשונה באינטרנט: 2003/12/05] .44

45. Genes, epigenetic regulation , ואחרים. Costenbader KH, Gay S, Alarcon-Riquelme ME .
and environmental factors: which is the most relevant in developing autoimmune
diseases? *Autoimmun Rev* 2012;11(8):604–9. doi: 10.1016/j.autrev.2011.10.022
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2011/11/02]
46. Gomez JL. Epigenetics in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(12):56. doi: 10.1007/s11882-019-0886-y
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2019/11/30]
47. Millan MJ. An epigenetic framework for neurodevelopmental disorders: from
pathogenesis to potential therapy. *Neuropharmacology* 2013;68:2–82. doi:
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2012/12/19] 10.1016/j.neuropharm.2012.11.015
48. Bollati V, Baccarelli A. Environmental epigenetics. *Heredity (Edinb)* .
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2010/02/25] 2010;105(1):105–12. doi: 10.1038/hdy.2010.2
49. Kuriakose JS, Miller RL. Environmental epigenetics and allergic diseases: recent
advances. *Clin Exp Allergy* 2010;40(11):1602–10. doi:
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2010/08/20] 10.1111/j.1365-2222.2010.03599.x
50. Mervis JS, McGee JS. DNA methylation and inflammatory skin diseases. *Arch* .
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2019/11/07] *Dermatol Res* 2019. doi: 10.1007/s00403-019-02005-9
51. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Vaccine immunogenetics: bedside to
bench to population. *Vaccine* 2008;26(49):6183–8. doi:
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2008/07/05] 10.1016/j.vaccine.2008.06.057
52. Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Adversomics: the emerging field of
vaccine adverse event immunogenetics. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(5):431–2. doi:
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2009/04/28] 10.1097/INF.0b013e3181a6a511
53. Whitaker JA, Ovsyannikova IG, Poland GA. Adversomics: a new paradigm for
vaccine safety and design. *Expert Rev Vaccines* 2015;14(7):935–47. doi:
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2015/05/06] 10.1586/14760584.2015.1038249
54. Centers for Disease Control. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable* .
[זמין בכתובת: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/safety.html>], גישה:
[25/10/2019]
55. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity—‘vaccinosis’: a dangerous
liaison? *J Autoimmun* 2000;14(1):1–10. doi: 10.1006/jaut.1999.0346
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2000/01/29]
56. Hayter SM, Cook MC. Updated assessment of the prevalence, spectrum and case
definition of autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2012;11(10):754–65. doi:
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2012/03/06] 10.1016/j.autrev.2012.02.001
57. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of
autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of
clustering of diseases. *J Autoimmun* 2009;33(3–4):197–207. doi:
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2009/10/13] 10.1016/j.jaut.2009.09.008
58. von Hertzen LC, Haahtela T. Could the risk of asthma and atopy be reduced by a
vaccine that induces a strong T-helper type 1 response? *Am J Respir Cell Mol Biol* .
[פורסם לראשונה באינטרנט: 2000/02/05] 2000;22(2):139–42. doi: 10.1165/ajrcmb.22.2.3753
59. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* .
[פורסם לראשונה באינטרנט: 1989/11/18] 1989;299(6710):1259–60. doi: 10.1136/bmj.299.6710.1259

60. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics* 2003;112(5):1039–48. [פורסם לראשונה באינטרנט: 2003/11/05]
61. Taylor LE, Swerdfeger AL, Eslick GD. Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* 2014;32(29):3623–9. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.04.085 [2014/05/13]
62. Smith MJ, Woods CR. On-time vaccine receipt in the first year does not adversely affect neuropsychological outcomes. *Pediatrics* 2010;125(6):1134–41. doi: 10.1542/peds.2009-2489 [2010/05/26]
63. Zablotsky B, Black LI, Maenner MJ. Prevalence and Trends of Developmental Disabilities among Children in the United States: 2009–2017. *Pediatrics* 2019. doi: 10.1542/peds.2019-0811 [2019/09/29]
64. Verlaet AA, Noriega DB, Hermans N. Nutrition, immunological mechanisms and dietary immunomodulation in ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014;23(7):519–29. doi: 10.1007/s00787-014-0522-2 [2014/02/05]
65. Martino D, Zis P, Buttiglione M. The role of immune mechanisms in Tourette syndrome. *Brain Res* 2015;1617:126–43. doi: 10.1016/j.brainres.2014.04.027 [2014/05/23]
66. Knuesel I, Chicha L, Britschgi M. Maternal immune activation and abnormal brain development across CNS disorders. *Nat Rev Neurol* 2014;10(11):643–60. doi: 10.1038/nrneurol.2014.187 [2014/10/15]
67. United States Environmental Protection Agency. *America's children and the environment*. D.C., 2013. מהדורה שלישית. וושינגטון
68. Iqbal S, Barile JP, Thompson WW. Number of antigens in early childhood vaccines and neuropsychological outcomes at age 7–10 years. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013;22(12):1263–70. doi: 10.1002/pds.3482 [2013/07/13]
69. Glanz JM, Newcomer SR, Daley MF. Cumulative and episodic vaccine aluminum exposure in a population-based cohort of young children. *Vaccine* 2015;33(48):6736–44. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.076 [2015/11/01]
70. Maglione MA, Das L, Raaen L. Safety of vaccines used for routine immunization of U.S. children: a systematic review. *Pediatrics* 2014;134(2):325–37. doi: 10.1542/peds.2014-1079 [2014/08/03]
71. Mullooly J, Drew L, DeStefano F. Quality of HMO vaccination databases used to monitor childhood vaccine safety. *Am J Epidemiol* 1999;149(2):186–94. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009785 [1999/01/28]
72. Daley MF, Shoup JA, Newcomer SR. Assessing Potential Confounding and Misclassification Bias When Studying the Safety of the Childhood Immunization Schedule. *Acad Pediatr* 2018;18(7):754–62. doi: 10.1016/j.acap.2018.03.007 [2018/04/01]
73. Wei F, Mullooly JP, Goodman M. Identification and characteristics of vaccine refusers. *BMC Pediatr* 2009;9:18. doi: 10.1186/1471-2431-9-18 [2009/03/06]