

## Sicherheit und Verträglichkeit von monovalenten Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffen

Schutzimpfungen sind eine der effektivsten Maßnahmen, um vor Infektionskrankheiten zu schützen. Fortschritte bei der Entwicklung, Herstellung und Kontrolle tragen wesentlich zur Sicherheit und Verträglichkeit von Impfstoffen bei. Aber auch moderne Impfstoffe sind nicht vollständig frei von Nebenwirkungen. Die Ergebnisse der präklinischen und klinischen Studien sind die Grundlage für die Entscheidung einer Zulassung. Trotz intensiver Forschung ist jedoch zum Zeitpunkt der Zulassung eines Impfstoffes die klinische Erfahrung begrenzt. Zumeist liegen Daten zu wenigen Tausend bis Zehntausend Impfungen vor. In der Regel können somit unerwünschte Ereignisse im Bereich von bis zu 1:1000, maximal bis 1:10.000 detektiert werden. Seltener Nebenwirkungen und Langzeiteffekte werden daher meist erst nach der Zulassung erkannt. Deshalb ist die kontinuierliche Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen nach der Zulassung ein wesentlicher Teil der Risiko-Nutzen-Bewertung.

Monovalente Masernimpfstoffe und kombinierte Masern-, Mumps-, Röteln-, und Varizellenimpfstoffe (MMR- und MMRV-Impfstoffe) schützen vor hoch ansteckenden Infektionskrankheiten. Komplikationen der Wildviruskrankheiten sind durchaus keine Rarität. So werden in industrialisierten Ländern z. B. Pneumonien bei 1–6% und Enzephalitiden bei ca. 0,1% der Masern-infizierten Patienten beobachtet. Tödliche Verläufe sind bekannt. Gefürchtet ist zudem eine äußerst seltene degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE), die sich nach

durchschnittlich 6 bis 8 Jahren manifestiert und eine stets infauste Prognose hat [1].

Da für Masern-, Mumps-, Röteln- sowie Varizelleninfektionen und deren Komplikationen keine spezifische Therapie zur Verfügung steht, kommt der Schutzimpfung als prophylaktischer Maßnahme überragende Bedeutung zu. Dennoch erkranken nicht oder unzureichend geimpfte Kinder, Jugendliche und Erwachsene in Europa noch immer an Masern, Mumps und Röteln [2, 3]. Ein Grund für unzureichende Durchimpfungsraten mag auch die Angst vor vermeintlichen unerwünschten Wirkungen und schweren Impfkomplicationen sein. Transparenz im Bereich der Pharmakovigilanz von Impfstoffen ist eine Voraussetzung, die Akzeptanz von Impfungen in der Bevölkerung zu stärken. Daher hat das PEI die seit Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes gemeldeten Verdachtsfälle von Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit Masernmono- bzw. Kombinationsimpfstoffen in Hinblick auf neue Signale analysiert und die Meldungen im Kontext des derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstandes hinsichtlich bekannter und hypothetischer Impfkomplicationen diskutiert.

### Methodik

#### Meldeverpflichtung

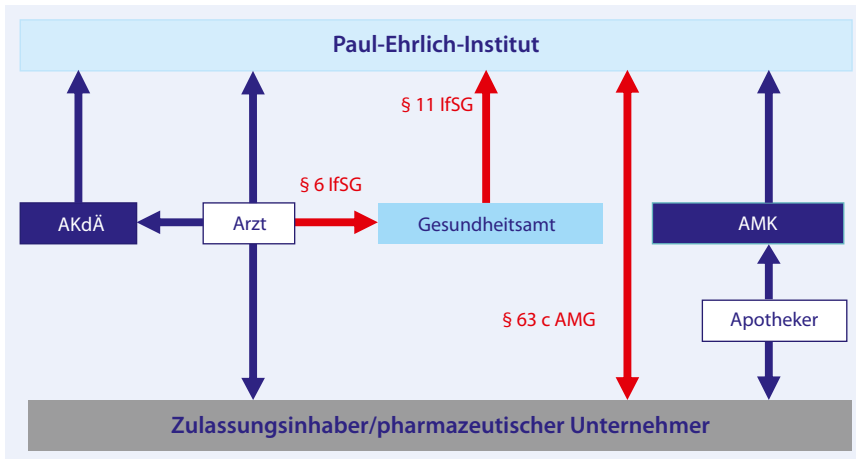
Für Impfstoffe besteht in Deutschland neben der Meldeverpflichtung des Zulassungsinhabers und/oder pharmazeutischen Unternehmers nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) eine standesrechtliche Verpflichtung von Ärzten und Apo-

thekern zur Meldung von Nebenwirkungen. Zusätzlich haben Ärzte und Heilpraktiker eine Meldeverpflichtung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen nach § 6 Nr. 3 Infektionsschutzgesetz (IfSG) gegenüber dem zuständigen Gesundheitsamt. Das Gesundheitsamt ist nach § 11 IfSG seinerseits verpflichtet, die Meldung pseudonymisiert der zuständigen Landesbehörde und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) zu melden (■ **Abb. 1**).

#### Auswertung

Es wurden alle Meldungen des Verdachts einer Impfkomplication oder einer Nebenwirkung nach Impfung mit Maserneinzel- oder Kombinationsimpfstoffen, die dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2012 gemeldet wurden, ausgewertet. Eine Aufstellung der in Deutschland zugelassenen Impfstoffe, die eine Masernkomponente enthalten, findet sich in ■ **Tab. 1**.

Die Analyse der Meldungen umfasst fallbezogene Auswertungen (auf der Ebene eines betroffenen Patienten) als auch reaktionsbezogene Auswertungen (auf der Ebene der einzelnen unerwünschten Reaktionen zu einem Fall), da eine Meldung mehrere unerwünschte Reaktionen nach Impfung eines Patienten enthalten kann. Die Meldungen wurden außerdem hinsichtlich des Schweregrades bewertet. Der Begriff „schwerwiegend“ ist in § 4 Nr. 13 Arzneimittelgesetz definiert und bezeichnet Ereignisse, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich ma-



**Abb. 1** ▲ Meldeverpflichtungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen. Rot: gesetzliche Meldeverpflichtungen, AkdÄ Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AMK Arzneimittelkommission der Apotheker, AMG Arzneimittelgesetz, IfSG Infektionsschutzgesetz

chen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen. Der ursächliche Zusammenhang des Verdachtsfalls einer Impfkomplication (Nebenwirkungen werden im Folgenden auch als Impfkomplication bezeichnet) mit dem verabreichten Impfstoff wird auf Fallebene in Analogie zu den Kriterien der WHO als „gesichert“, „wahrscheinlich“, „möglich“, „unwahrscheinlich“ und „nicht zu beurteilen“ klassifiziert [4].

### Signaldetektion und Signalvalidierung

Neben der medizinischen Bewertung jedes einzelnen Falles werden im PEI zusätzlich quantitative Methoden zur Signaldetektion eingesetzt. Ein Signal bezeichnet ein unerwünschtes Ereignis, bei dem der Verdacht vorliegt, dass ein ursächlicher Zusammenhang zu einem oder mehreren Arzneimitteln besteht. Das PEI analysiert alle gemeldeten Reaktionen hinsichtlich ihrer Häufigkeit. Darüber hinaus wird eine Methode der Disproportionalitätsanalyse benutzt, d. h. die Berechnung der sog. „Proportional Reporting Ratio“ (PRR). Die Methode basiert auf der Überlegung, dass eine von einem bestimmten Wirkstoff (Impfstoff) spezifisch verursachte Nebenwirkung (Ereignis) im Zusammenhang mit diesem Wirkstoff häufiger auftritt als im Zusammenhang mit anderen Wirkstoffen. Das PRR vergleicht demnach die Proportionalität des Ereignisses im Vergleich zu anderen Arzneimitteln. Dieser Vergleich

ist unabhängig von dem Ausmaß der tatsächlichen Exposition mit dem Arzneimittel. Nach Evans et al. [5] besteht ein Hinweis auf ein Signal, wenn ein PRR Wert von mindestens 2 und ein  $\chi^2$ -Wert als Maß für die Verlässlichkeit des Ergebnisses von mindestens 4 vorliegen und dabei 3 oder mehr Meldungen für das zu untersuchende Ereignis vorhanden sind. Die PRR-Methode ist ausführlich an anderer Stelle bereits beschrieben worden [6]. Besonders zu berücksichtigen sind PRR-Werte mit einem unteren 95%-Konfidenzintervall (KI)  $\geq 1$ . Zur Signaldetektion bei Masernmono- und Kombinationsimpfstoffen hat das PEI für alle Reaktionen, die nicht in der Fachinformation im Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen aufgeführt sind und mindestens dreimal berichtet wurden, das PRR ermittelt. Solche PRR-Werte, die die oben genannten Bedingungen erfüllen, wurden weiter nach einem Bewertungsalgorithmus analysiert, der bereits an anderer Stelle beschrieben wurde [7]. Der Algorithmus berücksichtigt neben der wissenschaftlichen Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen unerwünschtem Ereignis und Impfung Aspekte der Einzelfallbewertung wie die Qualität der Meldung, möglicher alternativer Ursachen für die unerwünschte Reaktion und den plausiblen zeitlichen Ablauf der Reaktion nach Impfung.

### Melderate

Da nicht alle Reaktionen gemeldet werden und es für Deutschland bisher kein Impfregeister gibt, mit dem die Exposition

in den einzelnen Altersgruppen exakt bestimmt werden kann, kann aufgrund der gemeldeten Verdachtsfälle von Impfkomplicationen kein Rückschluss auf die Häufigkeit einer Impfreaktion ermittelt werden. Daher kann lediglich die Zahl der Fallmeldungen in Relation zu den freigegebenen Impfdosen gesetzt werden, also eine Melderate bestimmt werden. Basierend auf der Annahme, dass im Rahmen der Auswertung über 12 Jahre die Bevorratung von Impfstoffen in Apotheken und Arztpraxen im Vergleich zu den geimpften Dosen vergleichsweise gering ist, entspricht die Anzahl der vom PEI freigegebenen Impfdosen (einschließlich Parallelimport) näherungsweise der Anzahl verimpfter Dosen.

## Ergebnisse der Auswertung

### Übersicht

Dem PEI sind seit dem 01.01.2001 bis zum 31.12.2012 insgesamt 1696 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit 5297 Reaktionen nach Impfung mit masernhaltigen Einzel- oder Kombinationsimpfstoffen aus verschiedenen Quellen (Zulassungsinhaber, Arzneimittelkommissionen der deutschen Ärzteschaft und der Apotheker, den Angehörigen von Gesundheitsberufen, von Gesundheitsämtern und auch von Patienten) gemeldet worden. Insgesamt wurden darunter 670 Verdachtsfälle gemäß § 11 IfSG berichtet.

In 14,1% der Fallmeldungen wurden zusätzlich zu den masernhaltigen Impfstoffen weitere Impfstoffe verabreicht.

Insgesamt waren 76,7% (1301) der Meldungen schwerwiegend. Die Mehrzahl der Meldungen (n=960; 56,6%) bezog sich erwartungsgemäß auf Kinder, die jünger als 2 Jahre alt waren. Eine Übersicht der Meldungen an das PEI ist in der **Tab. 2** dargestellt.

### Melderate

Die mittlere Melderate in den ausgewerteten 12 Jahren betrug ca. 5,7 Fallmeldungen auf 100.000 vom PEI für Deutschland freigegebenen Impfdosen eines masernhaltigen Einzel- oder Kombinationsimpfstoffs.

## Ausgang der Verdachtsfälle

In 53,7% der gemeldeten Verdachtsfälle kam es zu einer vollständigen Restitution der Gesundheit. Bei 16% der Fälle war zum Zeitpunkt der Meldung der Gesundheitszustand noch nicht wiederhergestellt, bei 2,7% wurde der Allgemeinzustand der geimpften Personen als gebessert angegeben, und in 23,3% der gemeldeten Fälle war der Ausgang der Reaktion nicht bekannt. Bei 3,4% der geimpften Personen wurde im Zusammenhang mit der Impfung ein bleibender Schaden mitgeteilt, und bei 0,9% der gemeldeten Verdachtsfälle wurde ein tödlicher Ausgang berichtet.

## Bewertung des ursächlichen Zusammenhangs

Der ursächliche Zusammenhang zwischen der Impfung und der Impfreaktion wurde vom PEI in 6% der Fälle mit „wahrscheinlich“, in 42,3% als „möglich“ und in 27,8% der Fälle als „unwahrscheinlich“ bewertet. Bei 23,5% der Fallberichte war eine abschließende Beurteilung wegen mangelhafter Datenlage nicht möglich. In 15 (0,9%) Meldungen (2 Frauen im Alter von 21 und 29 Jahren und 13 Kinder) wurde ein tödlicher Ausgang berichtet. In keinem der Fälle wurde vom PEI ein „gesicherter“, „wahrscheinlicher“ oder „möglicher“ Zusammenhang zwischen Tod und Impfung gesehen.

In 6 der 15 Meldungen wurde eine Todesursache festgestellt, die nicht mit der Impfung in Verbindung stand (Meningo- oder Pneumokokkensepsis, Myokarditis bei gleichzeitiger Herpes-simplex-Typ-6-Infektion, interstitielle Pneumonie, Ersticken nach Nahrungsaufnahme bei einem Säugling und plötzlicher Kindstod bei bekannten Risikofaktoren).

Bei 9 Personen konnte der Zusammenhang zwischen dem tödlichen Ereignis und der Impfung vom PEI nicht abschließend bewertet werden, davon 4 Meldungen mit unzureichender Datenlage. Ein weiterer Fall bezieht sich auf ein Kind mit unklarer Hyperthermie 19 Tage nach MMR-Impfung. In 4 Fällen konnte die Todesursache auch im Rahmen einer Autopsie nicht geklärt werden. Diese Meldungen beziehen sich auf einen unklaren Tod eines

Bundesgesundheitsbl 2013 · 56:1253–1259 DOI 10.1007/s00103-013-1792-4  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

### D. Mentzer · H. Meyer · B. Keller-Stanislawski Sicherheit und Verträglichkeit von monovalenten Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffen

#### Zusammenfassung

Obwohl seit Jahrzehnten wirksame Einzel- oder Kombinationsimpfstoffe gegen Masern in Deutschland zur Verfügung stehen, kommt es immer wieder zu größeren Masernausbrüchen, in deren Folge Menschen schwer erkranken oder sterben. Einer der Gründe für die unzureichende Akzeptanz der Masernimpfung in der Bevölkerung ist möglicherweise die Angst vor unerwünschten Wirkungen und schweren Impfkomplicationen. Daher wurden alle Verdachtsfallberichte über unerwünschte Wirkungen nach Impfung mit masernhaltigen Impfstoffen, die aus Deutschland in den Jahren 2001 bis 2012 gemeldet wurden, zusammengefasst und bewertet. Dem PEI sind im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.12.2012 insgesamt 1696 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit 5297 Reaktionen nach Masernmono- und Kombinationsimpfstoffen berichtet worden. 76,7% der Meldungen wurden als schwerwiegend klas-

sifiziert. Die mittlere Melderate betrug ca. 5,7 Fallmeldungen auf 100.000 vom PEI für Deutschland freigegebenen Impfdosen. Die Auswertung der Meldungen weist auf die gute Verträglichkeit masernhaltiger Einzel- und Kombinationsimpfstoffe hin und zeigt eine konstant niedrige Rate von gemeldeten Komplikationen in Bezug auf die Anzahl der durchgeführten Impfungen. Vergleicht man die schweren und relativ häufigen Komplikationen der Maserninfektion mit den gemeldeten Verdachtsfallberichten, so ergibt sich eine uneingeschränkt positive Nutzen-Risiko-Bewertung der Masernimpfstoffe.

#### Schlüsselwörter

Masernmonoimpfstoffe · Masernkombinationsimpfstoffe · Sicherheit · Impfkomplicationen

## Safety and tolerability of monovalent measles and combined measles, mumps, rubella, and varicella vaccines

#### Abstract

Although effective monovalent and combined measles vaccines have been available for several decades in Germany, measles outbreaks continue to occur leading to severe cases of measles and even death. Possible reasons for the low acceptance of the measles vaccination are concerns about adverse events and serious complications following vaccination. In this report, we have summarized and assessed all adverse events reported in Germany from 2001 to 2012 after vaccination with monovalent- and combined measles-containing vaccines. A total of 1,696 suspected adverse reaction reports describing 5,297 adverse events were sent to the Paul Ehrlich Institute (PEI) between 1 Janu-

ary 2001 and 31 December 2012. The calculated mean reporting rate was 5.7 reports per 100,000 vaccine doses released by the PEI. Analysis of the reports indicates that measles-containing vaccines are well tolerated with a constantly low rate of adverse events reported. Compared to the high rate of serious complications following wild-type measles infection, the benefit of measles-containing vaccines clearly outweighs the anticipated risks of adverse events.

#### Keywords

Measles vaccination · Measles, mumps, and rubella vaccination · Safety · Adverse reactions

Kleinkindes 13 Tage nach MMR-Impfung und gleichzeitiger Gabe von Infanrix hexa. In der Autopsie wurde eine Pneumokokkeninfektion der Lunge als möglicherweise todesursächlich festgestellt. In einem weiteren Fall erlitt ein 1 Jahr altes Kind 5 Tage nach MMR und Meningokokkenimpfung einen Kreislaufkollaps mit erfolgloser Wiederbelebung. Bei einer

21 Jahre alten Frau und einem 27 Monate alten Kleinkind konnte trotz umfangreicher histologischer, toxikologischer und molekularbiologischer Untersuchungen keine Todesursache festgestellt werden. Der Abstand zwischen der MMR-Impfung und dem Tod betrug in einem Fall weniger als 24 h, im anderen Fall 9 Tage.

**Tab. 1** Übersicht über die in Deutschland zugelassenen Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffe (ohne Parallelhandel/Zweitzulassungen)

Indikation	Bezeichnung	Zulassung erteilt am	Zulassung erloschen am
Masern	Masernvirusimpfstoff	03.01.1977	31.12.2002
	Masernimpfstoff Merieux	30.05.1985	
	Masern-Vaccinol	07.01.1988	03.05.2002
Masern-Mumps (MM)	MM Vax	05.01.1975	31.12.2002
	MM Diplovax	02.10.1996	31.05.2006
Masern-Mumps-Röteln (MMR)	MMR Vax	29.01.1980	25.10.2004
	MMR Triplovax	15.12.1994	18.08.2009
	Priorix	25.11.1997	
	M-M-RVAXPRO	05.05.2006	
Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)	ProQuad	06.04.2006	
	Priorix Tetra	26.07.2006	

In 58 Fällen (3,4% der Meldungen) wurde ein bleibender Schaden berichtet. In keinem Fall wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen den unerwünschten Reaktionen und der Impfung vom PEI mit „gesichert“ oder „wahrscheinlich“ bewertet. Im Fall einer Arthritis, die bei einem jungen Mann 10 Tage nach gleichzeitiger Impfung mit MMR- und Varizellenimpfstoffen sowie einer Tetanusimpfung auftrat, wurde der ursächliche Zusammenhang als „möglich“ bewertet. Sechs Meldungen konnten wegen unzureichender Informationen nicht beurteilt werden [Innerohrschwerhörigkeit, Taubheit (2 Fälle, davon 1 Fall mit Impfung im Jahr 1985), Entwicklungsretardierung, Enzephalitis, Myelitis Transversa]. Bei 51 Meldungen wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der Impfreaktion und der Impfung als „unwahrscheinlich“ bewertet. Die Mehrzahl der Berichte bezog sich auf Diabetes mellitus (Typ 1) in unterschiedlichem zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung (N=33 Fälle). Fünf Meldungen beschrieben Autismus im zeitlichen Zusammenhang mit einer Masernkombinationsimpfung, ein Fall einer juvenilen Arthritis trat in einem nicht plausiblen zeitlichen Intervall nach Impfung auf. In 9 Fällen wurden andere Ursachen für die Schädigung identifiziert, z. B. genetische Leiden (M. Huntington), darunter auch ein Fall einer SSPE bei einem 5 Jahre alten Jungen, der im Alter von 8 Monaten eine Masern-Wildvirusinfektion hatte.

### Signal detektion

Die häufigsten, gemeldeten Impfreaktionen (>0,5% der gemeldeten Reaktionen) nach Anwendung der masernhaltigen Einzel- und Kombinationsimpfstoffe beziehen sich vorwiegend auf bekannte, in den Fachinformationen genannte Nebenwirkungen wie Fieber, Fieberkrampf, idiopathische Thrombozytopenie, Ausschlag, Impfmassern und Lokalreaktion (■ **Abb. 2**). 76 Meldungen bezogen sich auf Berichte von Konvulsionen ohne dokumentiertes Fieber. In 2 Fällen handelte es sich offenbar um konvulsive Synkopen. In 49 Meldungen wurde vom PEI der ursächliche Zusammenhang zur Impfung als „unwahrscheinlich“ bewertet, weil eine nicht mit der Impfung assoziierte andere Ursache für den Krampfanfall dokumentiert war oder der zeitliche Abstand der Reaktion zur Impfung nicht plausibel war. Sechs Meldungen eines Krampfanfalls im Zusammenhang mit masernhaltigen Impfstoffen wurden vom PEI als „möglich“ bewertet.

Eine altersstratifizierte Disproportionalitätsanalyse wurde für alle nicht in der Fachinformation aufgeführten Reaktionen durchgeführt. Ein altersstratifiziertes PRR >2 mit einem unteren 95%-KI  $\geq 1$ ,  $\chi^2 > 4$ , und mindestens 3 Fällen wurde für Pharynxexanthem und Hemiparese ermittelt.

Über ein Pharynxexanthem [PRR 2,24 (95%-KI: 1,19–4,32)] wurde in 13 Fällen berichtet, wobei es bei 10 der gemeldeten Verdachtsfälle einen Hinweis auf eine koinzidente Infektion der oberen Atemwege gab, die unabhängig von der Imp-

fung auftraten. In 1 Fall bestand gleichzeitig die Diagnose eines Kawasaki-Syndroms mit auffälligem Exanthem. Zwei weitere Verdachtsfälle wurden im Zusammenhang mit einem gleichzeitig aufgetretenen Fieberkrampf gemeldet. Fieberkrampf und Kawasaki-Syndrom werden in der Fachinformation des betroffenen Impfstoffes genannt.

Insgesamt wurden 9 Verdachtsfälle einer Hemiparese [2,05 (95% KI: 1,03–4,07)] gemeldet. In 3 dieser Fällen (Alter 11 bis 15 Monate) ging eine MMRV-Impfung voraus. Als Ursache der Hemiparese wurde hier ein ischämischer Hirninfarkt diagnostiziert. Der Beitrag der MMRV-Impfung konnte in einem Fall über negative PCR-Ergebnisse des Liquors weitgehend ausgeschlossen werden, und in einem anderen Fall ist eine koinzidente Gefäßanomalie als Ursache anzunehmen. Des Weiteren wurde bei 4 Verdachtsfällen eine koinzidente Erkrankung berichtet. Bei 2 Meldungen waren die Informationen zur Bewertung nicht ausreichend.

Ein alterstratifiziertes PRR >2 und  $\chi^2 > 4$ , aber einem unteren Konfidenzintervall (KI) <1 – und somit kein Signal – waren: Lippenbläschen (n=3 Fallmeldungen), Autismus (n=5), Papillenödem (n=5), entwicklungsbedingte Sprachstörung (n=6), blasiger Hautausschlag (n=7) und Aggression (n=10).

Insgesamt ergab die Analyse auffälliger, relativer Melderaten (PRR) nach Validierung der Fallberichte keinen Hinweis auf ein neues, bisher nicht bekanntes Sicherheitssignal.

### Diskussion

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 31.12.2012 insgesamt 1696 Verdachtsfälle von Impfkomplicationen berichtet. Bei der Bewertung dieser Berichte sind die Limitierungen der passiven Surveillance zu beachten. So kann aus dem zeitlichen Zusammenhang eines unerwünschten Ereignisses mit einer Impfung und der Meldung nicht automatisch auch auf eine Kausalität geschlossen werden. Vielmehr ist angesichts der großen Anzahl von geimpften Personen damit zu rechnen, dass Erkrankungen bei einzelnen Impfungen auch rein zufällig nach einer Impfung auftreten. Im Sin-



**Tab. 2** Übersicht der Fallmeldungen nach Impfung mit monovalenten und kombinierten Masernimpfstoffen (01.01.2001 bis 31.12.2012)

	Alle Fälle	<2 Jahre	2 bis 5,9 Jahre	6 bis 11,9 Jahre	12 bis 17 Jahre	18 bis 59 Jahre	>60 Jahre	k.A.
Verdachtsmeldungen (gesamt)	1696 <sup>a</sup>	960	327	156	74	152	1	26
Fälle schwerwiegend (AMG)	1301 (76,7%)	752 (78,3%)	241 (73,7%)	123 (78,8%)	61 (82,4%)	103 (67,8%)	1 (100%)	20 (76,9%)
MW Alter (Jahre)	5,3	1,2	2,9	8,4	14,2	28,9	64	–
Median Alter	1,5	1,1	2,8	9,0	14,0	28	64	–
Weiblich	762	407	139	64	41	103	0	8
Männlich	878	540	176	77	30	48	1	6
Ohne Angaben zum Geschlecht	56 <sup>b</sup>	13	12	15	3	1	0	12

k.A. keine Altersangaben verfügbar. <sup>a</sup>Fehlende Angaben zum Alter in 26 Verdachtsmeldungen. <sup>b</sup>Fehlende Angaben zum Geschlecht und Alter in 12 Verdachtsmeldungen.

ne der Detektion neuer Risikosignale ist es jedoch wichtig, die Schwelle zur Meldung von unerwünschten Ereignissen nach Impfung niedrig anzusetzen. Außerdem können auf der Basis der passiven Surveillance keine Aussagen zur tatsächlichen Häufigkeit der Nebenwirkungen getroffen werden. Bekanntermaßen werden nicht alle Nebenwirkungen gemeldet (Underreporting), andere Ereignisse werden gemeldet, die nicht auf die Impfung zurückzuführen sind (Overreporting). Auch ist die Zahl der exponierten Impfungen nicht exakt bekannt. Der Vorteil der Spontanerfassung besteht jedoch in der permanenten Überwachung der geimpften Population. Dies bedingt, dass auch seltene und sehr seltene unerwünschte Reaktionen als Signale erkannt werden können. Eine Häufung von Verdachtsfallberichten zu einem Impfstoff (evtl. auch nur zu einer bestimmten Charge eines Impfstoffes) kann wertvolle Hinweise auf eine mögliche Risikohöherung für bereits bekannte oder auf neue, bislang nicht registrierte Impfkomplicationen erbringen. Somit stellt die Spontanerfassung das wichtigste Frühwarnsystem zur Erkennung seltener, insbesondere neuer unerwünschter Arzneimittelwirkung (UAW) dar.

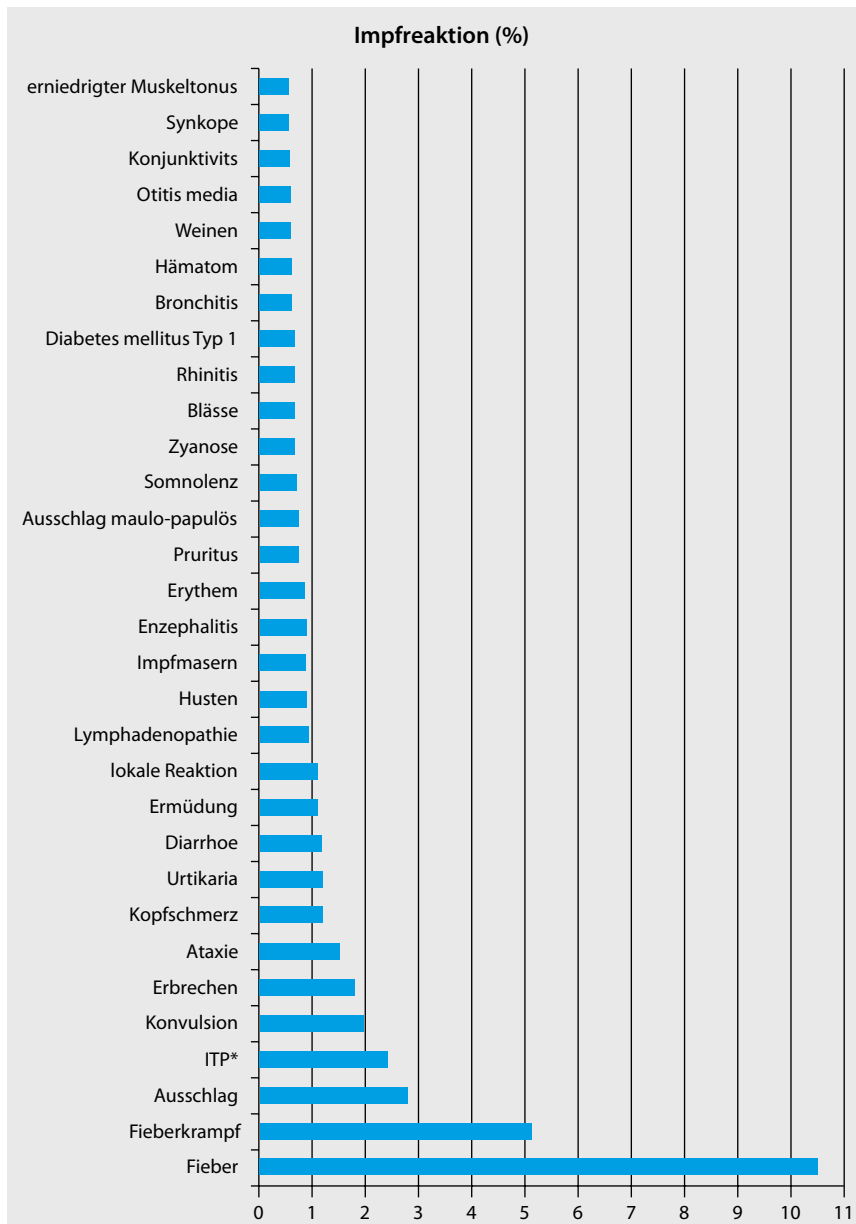
Dem Paul-Ehrlich-Institut sind innerhalb von 12 Jahren 15 Berichte mit einem tödlichen Ausgang mitgeteilt worden. In keiner dieser 15 Meldungen wurde der ursächliche Zusammenhang vom PEI als „gesichert“, „wahrscheinlich“ oder „möglich“ bewertet. Fünf Meldungen beziehen sich auf plötzliche ungeklärte Todesfälle, bei denen auch im Rahmen einer Autopsie, die dem PEI vorliegt, keine eindeutige Todesursache festgestellt werden konnte. Über plötzliche und ungeklärte Todesfälle

wird in der Literatur seit Jahren berichtet [8, 9, 10, 11, 12, 13]. Dabei kommen plötzliche ungeklärte Todesfälle nicht nur bei Säuglingen (plötzlicher Kindstod, SIDS), sondern in allen Altersgruppen vor. Ein Teil der plötzlichen Todesfälle bei Kindern und jungen Erwachsenen lassen sich auf kardiale Ursachen zurückführen. Die Inzidenz wird in der Literatur mit 1 bis 5 Fällen auf 100.000 Personen pro Jahr angegeben [14, 15]. Ursächlich werden u. a. genetisch bedingte kardiale Ionenkanalveränderungen wie das lange QT-Syndrom, das Brugada-Syndrom und die katecholaminerge polymorphe ventrikuläre Tachykardie diskutiert, wobei derzeit nicht alle Ionenkanalerkrankungen molekularbiologisch aufgeklärt werden können (Übersicht [14]). Die geringe Zahl der Meldungen von Todesfällen ohne autoptisch erkennbare Ursache im zeitlichen Zusammenhang mit Masernmono- oder Kombinationsimpfstoffen innerhalb des Beobachtungszeitraums von 12 Jahren spricht vor dem Hintergrund der neueren wissenschaftlichen Erkenntnisse über den plötzlichen Tod bei Kindern und jungen Erwachsenen für ein koinzidentes Geschehen.

Ein Fall einer chronischen Arthritis mit bleibendem Schaden wurde vom PEI im Zusammenhang mit der Rötelnkomponente des Impfstoffes gesehen. Fieber und Fieberkrämpfe sind die häufigsten in Deutschland gemeldeten Impfkomplicationen nach Impfung mit masernhaltigen Einzel- oder Kombinationsimpfstoffen. Diese Nebenwirkungen sind bekannt und auch nach Masern-Wildviruserkrankungen beschrieben. Üblicherweise tritt kurzzeitiges Fieber bei masernhaltigen Kombinationsimpfstoffen während eines

Zeitraums von 5 bis 12 Tagen nach Impfung auf. In klinischen Studien wurde hohes Fieber von 39,0°C und höher bei 10–15% der Kinder nach MMR-Impfung und bei 15–25% der Kinder nach MMRV-Impfung beobachtet [16, 17]. Fieber, unabhängig von der Ursache, senkt die Krampfschwelle. Während nach der ersten MMR-Impfung das Risiko für einen Fieberkrampf (nicht aber von afebrilen Krampfanfällen) in einem Zeitfenster von 8 bis 14 Tagen etwa drei- bis vierfach erhöht ist, findet man nach der ersten MMRV-Impfung ein bis achtfach erhöhtes Risiko [18, 19, 20, 21]. Das entspricht einem additiven Risiko von einem zusätzlichen Fieberkrampf pro 2000 bis 3000 Impfungen mit MMRV-Impfstoffen im Vergleich zur MMR-Impfung [19, 20]. Fieberkrämpfe kommen primär im zweiten und dritten Lebensjahr vor und sind nach derzeitigem Kenntnisstand nicht mit Langzeitschäden verbunden. Die Rate der Kinder mit einem Fieberkrampf nach MMR-Impfung, die später eine Epilepsie entwickeln, ist nach Literaturangaben nicht erhöht [18, 21]. Während Fieberkrämpfe mit MMR- und MMRV-Impfung assoziiert sind, gibt es derzeit aus Studien keinen Hinweis, dass diese Impfungen auch mit afebrilen Krämpfen assoziiert sind [18].

129 dem PEI gemeldete Fälle bezogen sich auf eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)/Thrombozytopenie. In verschiedenen Studien wird die Häufigkeit von Thrombozytopenien nach Masernimpfung mit 1:25.000 bis 1:50.000 Impfdosen angegeben [22, 23, 24]. Die Erkrankung verläuft meist mild und heilt bei ca. 93% der Kinder innerhalb von 6 Monaten aus. Da auch für Ma-



**Abb. 2** ▲ Verteilung der gemeldeten Impfreaktionen nach Impfung mit Masernmono- oder Kombinationsimpfstoffen (in Prozent der gemeldeten Reaktionen n=5297). \*Idiopathische thrombozytopenische Purpura. Die Angaben in Prozent beschreiben den Anteil der jeweiligen Impfreaktion in Bezug auf die Gesamtzahl der gemeldeten Impfreaktionen in der ausgewerteten Population

masern-Wildvirus das Auftreten von Thrombozytopenien nach Infektion beschrieben ist, erscheint ein kausaler Zusammenhang plausibel.

Ebenfalls plausibel ist der Zusammenhang zwischen der Impfung mit masernhaltigen Impfstoffen und allergischen bzw. anaphylaktischen Reaktionen. Generell sind „echte“ anaphylaktische Reaktionen nach Impfung mit masernhaltigen Einzel- und Kombinationsimpfstoffen sehr selten mit einer geschätzten Häufigkeit von 1 bis 2 Fällen pro 1 Mio.

Impfungen [25, 26, 27]. Auch scheint zu- meist nicht das in Restspuren im Impfstoff enthaltene Hühnerprotein als Auslöser für eine anaphylaktische Reaktion verantwortlich zu sein, sondern die als Stabilisatoren im Impfstoff vorhandenen Polygelinmoleküle [28, 29], die jedoch in den heute in Deutschland verfügbaren Kombinationsimpfstoffen nicht enthalten sind. Bei denen dem PEI aus der Spontanerfassung gemeldeten Fällen (n=13 Fälle) ist eine klare Differenzierung zwischen anaphylaktischen Reaktio-

nen sowie vasovagalen Synkopen nicht immer möglich. Auch wurde keine weiterführende Diagnostik zur Differenzierung IgE-vermittelter allergischer Reaktionen und einer nicht-IgE-vermittelten Reaktion (frühere Bezeichnung anaphylaktoide Reaktion) mitgeteilt.

In einer von der Cochrane Collaboration 2012 veröffentlichten Metaanalyse zur Sicherheit von kombinierten MMR-Impfstoffen bei Kindern wurde in den analysierten Studien keine Assoziation zwischen MMR-Impfung und Erkrankungen wie Autismus, Asthma, Leukämie, Diabetes mellitus Typ I, Gangstörungen, Heuschnupfen, Morbus Crohn, demyelinisierenden Erkrankungen sowie bakteriellen und viralen Infektionen gefunden [30].

Enzephalitis ist eine bekannte Komplikation nach Masern-Wildvirusinfektion (1 Fall bei 1000 bis 2000 Infektionen), jedoch wird in der Literatur das Risiko einer Enzephalopathie nach MMR-Impfung als extrem selten mit 0,4 pro 1 Mio. Dosen beschrieben [31]. Weiterhin zeigen Studien in Finnland und den USA, dass kein erhöhtes Risiko einer Enzephalitis nach Masern- oder MMR-Impfung besteht [32, 33]. Interessanterweise nehmen Fälle von SSPE, einer degenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems aufgrund einer persistenten Maserninfektion, seit Einführung der Masernimpfung ab [34, 35, 36].

Bei Personen mit zellulären Immundefekten wurden Fälle von schweren Komplikationen nach Impfung mit masernhaltigen Impfstoffen berichtet. Bitnun et al. (1999) beschrieben einen Fall einer Einschlusskörperchen-Enzephalitis bei einem 21 Monate alten Jungen, der 8,5 Monate vor Ausbruch der Erkrankung gegen Masern geimpft worden war. Der Patient verstarb trotz intensivmedizinischer Betreuung. Im Rahmen der Obduktion fand sich ein bis dahin nicht klinisch auffälliger Immundefekt (stark verminderte CD-8-Lymphozytenfraktion und Dysgammaglobulinämie), und es konnte das Impfvirus in der Hirnbiopsie nachgewiesen werden [37].

## Fazit

**Die Analyse der Spontanerfassungsdaten aus Deutschland der Jahre 2001 bis 2012 zu masernhaltigen Impfstoffen zeigt kein**

neues Risikosignal auf. Die Daten des PEI sind gut vergleichbar mit einer prospektiven Untersuchung aus Finnland, die den Zeitraum 1982 bis 1996 abdeckt und ein aktives Nebenwirkungserfassungssystem benutzte [38]. Aus den Spontanerfassungsdaten und der medizinischen Literatur ergibt sich vor dem Hintergrund der schweren Komplikationen der Wildvirusinfektionen keine Änderung der positiven Risiko-Nutzen-Bewertung der Masernkombinationsimpfung. Im Rahmen der Spontanerfassung von UAW-Verdachtsfällen können keine Aussagen über die tatsächliche Häufigkeit (Inzidenz) von Nebenwirkungen gemacht werden. Das ist ein Schwachpunkt der passiven Überwachung (Surveillance) und erfordert Überlegungen zur Etablierung neuer aktiver Überwachungssysteme z. B. durch Verknüpfung von großen medizinischen Datenbanken und/oder die Etablierung eines Impfregisters. Da das Masernvirus ausschließlich Menschen infiziert, ist eine Eradikation dieses Virus wahrscheinlich möglich. Der derzeit einzige Weg zu diesem Ziel sind weltweit hohe Durchimpfungsraten von über 95%, die auch von der WHO gefordert und von vielen Staaten bereits heute erreicht werden. Eine Voraussetzung zur Verbesserung der Impfbereitschaft und zum Ausräumen überwiegend irrationaler Ängste in der Bevölkerung ist ein gutes Erfassungs- und Bewertungssystem unerwünschter Reaktionen, das transparent und glaubwürdig die gute Verträglichkeit der Masernimpfung herausstellt. Hierzu wird die mit dem Infektionsschutzgesetz eingeführte Meldepflicht für Impfkomplicationen und für Masern einen gewichtigen Teil beitragen.

## Korrespondenzadresse

**Dr. B. Keller-Stanislawski**  
Paul-Ehrlich-Institut  
Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen  
kelbr@pei.de

**Interessenkonflikt.** D. Mentzer, H. Meyer und B. Keller-Stanislawski geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Strebel PM (2013) Measles vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Hrsg) Vaccines. Elsevier Saunders, S 352 ff
2. Wichmann O, Hellenbrand W, Sagebiel D et al (2007) Large measles outbreak at a German public school 2006. *Pediatr Infect Dis J* 26(9):782–786
3. Hahné S, Macey J, Binnendijk R van et al (2009) Rubella outbreak in the Netherlands, 2004–2005: high burden of congenital infection and spread to Canada. *Pediatr Infect Dis J* 28(9):795–800
4. WHO Aide memoire. Adverse events following immunization (AEFI): causality assessment. [http://whqlibdoc.who.int/aide-memoire/a87773\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/aide-memoire/a87773_eng.pdf)
5. Evans SJ, Waller PC, Davis S (2001) Use of proportional reporting ratios (PRRs) for signal generation from spontaneous adverse drug reaction reports. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 10(6):483–486
6. Mentzer D, Keller-Stanislawski B (2012) Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2009. *Epidemiol Bull* 19
7. Keller-Stanislawski B, Streit R, Paeschke N (2012) Signaldetektion und -analyse, Bulletin zur Arzneimittelsicherheit IV. [http://www.pei.de/Shared-Docs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2012/4-2012.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=9](http://www.pei.de/Shared-Docs/Downloads/vigilanz/bulletin-zur-arzneimittelsicherheit/2012/4-2012.pdf?__blob=publicationFile&v=9)
8. Tester DJ, Ackermann MJ (2006) The role of molecular autopsy in unexplained cardiac death. *Curr Opin Cardiol* 21:166 ff
9. Granmaison GL de la (2006) Is there progress in the autopsy diagnosis of sudden unexpected death in adults? *Forensic Sci Int* 156(2–3):138 ff
10. Bowker TJ, Wood DA, Davies MJ et al (2003) Sudden, unexpected cardiac or unexplained death in England: a national survey. *QJM* 96:269
11. Molander N (1982) Sudden natural death in later childhood and adolescents. *Arch Dis Child* 57:572 ff
12. Morentin B, Aguilera B, Garamendi PM, Suarez-Mier MP (2000) Sudden unexpected non-violent death between 1 and 19 years in north Spain. *Arch Dis Child* 82:456 ff
13. Davies MJ (1992) Unexplained death in fit young people. *BMJ* 305:538–539
14. Kaufenstein S, Kiehne N, Neumann T et al (2009) Cardiac gene defects can cause sudden cardiac death in young. *Dtsch Arztebl Int* 106:41–47
15. Winkel BG (2012) Sudden cardiac death in young Danes. *Dan Med J* 59(2):B4403
16. Kuter BJ, Brown ML, Hartzel J et al (2006) Safety and immunogenicity of a combination measles, mumps, rubella and varicella vaccine (ProQuad). *Hum Vaccin* 2:205–214
17. Czajka H, Schuster V, Zepp F et al (2009) A combined measles, mumps, rubella and varicella vaccine (Priorix-Tetra™): immunogenicity and safety profile. *Vaccine* 27:6504–6511
18. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW et al (2001) The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 345:656–661
19. Jacobsen SJ, Ackerson BK, Sy LS et al (2009) Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine* 27:4656–4661
20. Klein NP, Fireman B, Yih WK et al (2010) Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics* 126:e1–e8
21. Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM et al (2004) MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA* 292(3):351–357
22. Institute of Medicine: measles and mumps vaccines. In: Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr (Hrsg) (1994) Adverse events associated with childhood vaccines. National Academy Press, Washington DC, S 163–169
23. France EK, Glanz J, Xu S et al (2008) Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics* 121:e687–e692
24. Mantadakis E, Farmaki E, Buchanan GR (2010) Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. *J Pediatr* 156:623–628
25. D'Souza R, Campbell-Lloyd S, Isaacs D et al (2000) Adverse events following immunisation associated with the 1998 Australian measles control campaign. *Commun Dis Intell* 24:27–33
26. Carapetis JR, Curtis N, Royle J (2001) MMR immunisation: true anaphylaxis to MMR vaccine is extremely rare. *BMJ* 323:869
27. Pool V, Braun MM, Kelso JM et al (2002) Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 110:e71
28. Aickin R, Hill D, Kemp A (1994) Measles immunisation in children with allergy to egg. *BMJ* 309:223–225
29. Masahiro S, Takami Y, Takahiro A et al (1997) Development of IgE antibody to gelatin in children with systemic immediate-type reactions to vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 99:720–721
30. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonio C (2012) Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2
31. Centers for Disease Control (CDC) (1989) Adverse events following immunization surveillance report No. 3: 1985–1986
32. Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H (2002) Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 110:957–963
33. Ray P, Hayward J, Michelson D et al (2006) 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* 25:768–773
34. Jin L, Beard S, Hunjan R et al (2002) Characterization of measles virus strains causing SSPE: a study of 11 cases. *J Neurovirol* 8:335–344
35. Bellini WJ, Rota JS, Lowe LE et al (2005) Subacute sclerosing panencephalitis: more cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than was previously recognized. *J Infect Dis* 192:1686–1693
36. Campbell H, Andrews N, Brown KE et al (2007) Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol* 36:1334–1348
37. Bitnun A, Shannon P, Durward A et al (1999) Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. *Clin Infect Dis* 29:855–861
38. Patja A, Davidkin I, Kurki T et al (2000) Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 19(12):1127–1134