

**Diplomarbeit**

**Mumps, Masern und Röteln in Zeiten von Prävention  
und Elimination**

**MMR-Impfungen in Österreich**

eingereicht von

**Christina Haslinger**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinik für Kinder- und Jugendheilkunde**

unter der Anleitung von

**Ao. Univ.- Prof. Dr. Siegfried Gallistl**

Graz, im Juni 2011

### *Eidesstattliche Erklärung*

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

*Die in dieser Diplomarbeit verwendeten personenbezogenen Ausdrücke wie z.B. „Patient“ umfassen Männer und Frauen gleichermaßen.*

*Graz, am*

*Unterschrift*

## Danksagungen

An dieser Stelle richte ich Dankesworte an all jene, die zum Gelingen dieser Arbeit sowie zum Abschluss meines Studiums der Humanmedizin beigetragen haben.

Zuallererst danke ich Herrn Prof. Siegfried Gallistl für die Betreuung meiner Diplomarbeit.

Meinen Eltern danke ich für die großzügige Unterstützung meiner Ausbildung, die nur durch sie in dieser Form möglich war. Vor allem möchte ich meine Mutter erwähnen, die mir bei diversen Problemen immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist.

Ich bedanke mich bei meinem Freund Fabian, dass er selbst in stressigen Zeiten immer hinter mir gestanden ist und mich in allen Belangen unterstützt hat.

Weiterer Dank gebührt allen meinen Freunden, insbesondere meinen WG-Mitbewohnerinnen, für die vielen schönen Momente und Erinnerungen an eine unvergessliche Studienzeit.

## Zusammenfassung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit Mumps, Masern und Röteln, den dadurch entstehenden Krankheiten und Komplikationen und untersucht außerdem Effektivität und Nebenwirkungen der MMR-Impfungen. Darüber hinaus behandelt diese Arbeit die aktuelle epidemiologische Situation in Österreich und Europa und evaluiert die nationalen Durchimpfungsraten.

Masern verursachen weltweit jährlich etwa 164.000 Todesfälle. Aus globaler Sicht ist die Bedeutung der Erkrankung in den Entwicklungsländern am größten, da hier die Anzahl der tödlichen Verläufe besonders hoch ist. Dennoch sterben auch in den Industrieländern etwa 1-3 Personen pro 1000 Masernerkrankungen. Eine Rötelnprimärinfektion ist vor allem in der Schwangerschaft gefährlich und kann während den ersten 4 Schwangerschaftswochen zu Spontanabort, Frühgeburt oder CRS (kongenitales Röteln-Syndrom) führen. Mumps ist mittlerweile nicht nur eine Kinderkrankheit, sondern betrifft vorwiegend auch Jugendliche und junge Erwachsene. Eine besonders gefürchtete Komplikation bei jungen Männern ist die Mumpsorchitis, die zu Fertilitätsproblemen führen kann.

Zu den wichtigsten und wirksamsten präventiven Maßnahmen in der heutigen Medizin zählen die Schutzimpfungen. Wer geimpft ist, ist im Regelfall auch gegen die entsprechende Erkrankung geschützt. Außerdem können Krankheiten, die nur von Mensch zu Mensch übertragen werden, wie zum Beispiel Masern, Mumps und Röteln, durch einen ausreichenden Impfschutz der gesamten Bevölkerung weitgehend eliminiert werden.

Im nationalen Impfplan wird die MMR-Impfung bis zum 15. Lebensjahr kostenlos angeboten. Obwohl Schutzimpfungen in weiten Teilen der Bevölkerung als präventive Gesundheitsmaßnahme unumstritten sind, zeigen die österreichischen Durchimpfungsraten von 90% für die 1. MMR-Impfung, weit unter 80% für 2. MMR-Impfung sowie die MMR-Ausbrüche in den letzten Jahren, dass es noch einige Impflücken zu schließen gilt.

## **Abstract**

This work deals with mumps, measles and rubella, the resulting illnesses and complications and also examines the effectiveness and side effects of the MMR vaccination. In addition, this work deals with the current epidemiological situation in Austria and Europe and evaluates the national immunization coverage. Measles causes approximately 164 000 deaths worldwide each year. From a global perspective, the importance of the disease is higher in developing countries, because the number of fatal courses is very high. Nevertheless, even in developed countries about 1-3 per 1000 people die of measles. A primary rubella infection is especially dangerous for pregnant women. An infection during the first 4 weeks of pregnancy can lead to spontaneous abortion, premature birth, or CRS (congenital rubella syndrome). Mumps is now no longer a childhood disease, but also affects adolescents and young adults. One particularly feared complication is mumpsorchitis, which can lead to fertility problems of young men. The most important and effective preventive measures in medicine today are vaccinations. Anyone who is vaccinated is usually well protected against the corresponding disease. In addition, diseases which have their only pathogen reservoir in human beings, like measles, mumps and rubella, can be eliminated by a highly vaccinated population of the entire extent. In the national vaccination schedule the MMR vaccination is offered for free until the age of 15. Although vaccinations is controversial as a preventive health measure, in many parts of the population, the Austrian vaccination rates of 90% for the 1st MMR vaccination and far below 80% for the 2nd MMR vaccination, in connection with the MMR outbreaks in recent years, show that it is still necessary to close vaccination gaps.

# Inhaltsverzeichnis

Danksagungen .....	ii
Zusammenfassung .....	iii
Abstract.....	iv
Inhaltsverzeichnis .....	v
Glossar und Abkürzungen .....	viii
Abbildungsverzeichnis .....	x
Tabellenverzeichnis .....	xi
1 Einleitung .....	1
2 Hintergrund.....	3
2.1 Immunität und Immunisierung .....	3
2.1.1 Passive Immunisierung.....	4
2.1.2 Aktive Immunisierung.....	4
2.1.3 Impfziele.....	5
2.1.4 Praktisches Vorgehen der Impfung .....	7
2.2 Gesetzliche Grundlagen .....	9
2.2.1 Das Ärztegesetz 1998 .....	9
2.2.2 Das Epidemiegesetz.....	9
2.2.3 Die Pharmakovigilanz-Verordnung 2006.....	9
2.2.4 Zulassung von Schutzimpfungen .....	10
2.3 Strukturelle Grundlagen.....	10
2.3.1 Die Nationale Referenzzentrale.....	11
2.3.2 Die Weltgesundheitsorganisation.....	11
2.3.3 Regionalen Referenzlabors (RRL) .....	13
2.3.4 Das European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) .....	14
2.3.5 TESSy – Das Europäische Surveillance-System.....	14
2.4 Das Gratskinderimpfprogramm .....	15
3 Masern, Mumps und Röteln .....	16
3.1 Masern .....	16
3.1.1 Ätiologie und Pathogenese .....	16
3.1.2 Symptome und Klinischer Verlauf.....	17
3.1.3 Komplikationen .....	17
3.1.4 Masernsterblichkeit .....	21

3.1.5	Masern in der Schwangerschaft.....	22
3.1.6	Diagnostik.....	23
3.1.7	Therapie.....	24
3.1.8	Maßnahmen bei Ausbrüchen.....	25
3.2	Mumps.....	26
3.2.1	Ätiologie und Pathogenese.....	26
3.2.2	Symptome und Klinischer Verlauf.....	27
3.2.3	Komplikationen.....	28
3.2.4	Mumpssterblichkeit.....	33
3.2.5	Mumps in der Schwangerschaft.....	33
3.2.6	Diagnostik.....	35
3.2.7	Therapie.....	35
3.3	Röteln.....	37
3.3.1	Ätiologie und Pathogenese.....	37
3.3.2	Symptome und Klinischer Verlauf.....	38
3.3.3	Komplikationen.....	38
3.3.4	Röteln in der Schwangerschaft.....	39
3.3.5	CRS (Kongenitales Röteln-Syndrom).....	40
3.3.6	Diagnose.....	45
3.3.7	Therapie.....	46
3.4	Die MMR-Impfung.....	46
3.4.1	Virusstämme von M-M-RvaxPRO©.....	48
3.4.2	Kontraindikationen.....	49
3.4.3	Nebenwirkungen.....	49
4	Material und Methoden.....	50
5	Ergebnisse – Resultate.....	52
5.1	Effektivität von MMR-Impfungen.....	52
5.1.1	Effektivität gegen Masern.....	53
5.1.2	Effektivität gegen Mumps.....	53
5.1.3	Effektivität gegen Röteln.....	54
5.1.4	Immunitätsverlust nach Chemotherapie.....	55
5.2	Komplikationen von MMR-Impfungen.....	55
5.2.1	Fieberkrämpfe.....	57
5.2.2	Ei-Allergie.....	57

5.2.3	Immunthrombozytopenie .....	58
5.2.4	Aseptische Meningitis .....	58
5.2.5	Impfung in der Schwangerschaft und CRS .....	59
5.2.6	Impfung von Immunsuppremierten Personen .....	60
5.2.7	Asthma und Heuschnupfen.....	61
5.2.8	Multiple Sklerose.....	61
5.2.9	Autismus.....	62
5.2.10	Leukämie .....	63
5.2.11	Diabetes Typ I .....	63
5.2.12	Entzündliche Darmerkrankungen .....	63
5.2.13	Gehäufte virale und bakterielle Infekte .....	63
5.3	Epidemiologische Situation .....	64
5.3.1	Aktuelle Durchimpfungsraten und die daraus resultierende Epidemiologische Situation in Österreich.....	64
5.3.2	Globale Epidemiologische Situation .....	70
5.3.3	Epidemiologische Situation in Europa .....	73
5.4	Ursachen für niedrige Durchimpfungsraten.....	86
6	Diskussion .....	88
7	Literaturverzeichnis .....	97

## Glossar und Abkürzungen

AGES	Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AK	Antikörper
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ARI	Akute respiratorische Infektion
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BMGF	Bundesministerium für Gesundheit und Frauen
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CDC	Centers for Disease, Control and Prevention
CMV	Zytomegalie-Virus
CRI	Kongenitale Röteln Infektion
CRS	Kongenitales Röteln-Syndrom
DM	Diabetes mellitus
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECDC	European Center for Disease, Prevention and Control
EEA	European Environment Agency
EIA	Enzymimmunoassay
EKG	Elektrokardiogramm
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HHT	Hämagglutinations-Hemm-Test
HHV	Humanes Herpes-Virus
HI-AK	Hämagglutinin-Inhibitor-Antikörper
HIG	Hämolyse-in-Gel-Test
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPV	Humane Papilloma-Viren
IFN alpha	Interferon alpha

IgM	Immunglobulin M
IgG	Immunglobulin G
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
KI	Konfidenzintervall
LH	Luteinisierendes Hormon
MIBE	Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis
MM	Masern-Mumps
MMR	Mumps, Masern und Röteln
MS	Multiple Sklerose
MS <sub>1</sub>	Mato Grosso do Sul
MT	Mato Grosso
MV	Masernvirus
OR	Odds ratio
ÖBIG	Gesundheit Österreich GmbH
PCR	Polymerase-Kettenreaktion
RE	Röteln-Embryopathie
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
RR	Rate ratio
RRL	Regionales Referenzlabor
SS	Schwangerschaft
SSPE	Subakut sklerosierende Panenzephalitis
TCID	Gewebekultur-infektiöse Dosis
Td	Tetanus+Diphtherie
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentralnervensystem

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Mögliche falsche Kontraindikationen gegen Impfungen .....	8
Abbildung 2: Masernvirus .....	16
Abbildung 3: Mumpsvirus .....	26
Abbildung 4: Rötelnvirus .....	37
Abbildung 5: Impfschema der MMR-Impfungen .....	47
Abbildung 6: Virusstämme von M-M-RvaxPRO© .....	48
Abbildung 7: Anzahl der gemeldeten Fälle von aseptischer Meningitis in Mato Grosso	59
Abbildung 8: Durchimpfungsraten pro Geburtsjahrgang für die 1. MMR-Impfung .....	65
Abbildung 9: Durchimpfungsraten pro Geburtsjahrgang für die 2. MMR-Impfung .....	66
Abbildung 10: Masern in Österreich 2002-2011 .....	68
Abbildung 11: Röteln-Fälle in Österreich 2007-2011 .....	70
Abbildung 12: CRS, Globaler Verlauf 2000-2010 .....	72
Abbildung 13: Geographische Maserninzidenz in Europa 2010 .....	77
Abbildung 14: Altersverteilung der Mumpserkrankungen, Europa 2000-2007 .....	79
Abbildung 15: Impfstatus der an Mumps erkrankten Personen 2000-2007 .....	80
Abbildung 16: Altersverteilung der an Mumps erkrankten Personen 2009 .....	80
Abbildung 17: Impfstatus der an Mumps erkrankten Personen 2009 .....	81
Abbildung 18: CRS-Surveillance in Europa .....	82
Abbildung 19: Masernfälle in Europa 2005-2011 .....	92

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Impfstoffe für aktive Immunisierung .....	5
Tabelle 2: Fallbezogene Reproduktionsrate und der kritische Wert der Durchimpfung von MMR .....	7
Tabelle 3: Stadien der Bekämpfung von Masern und konnatalen Röteln nach Definition der WHO.....	13
Tabelle 4: Variation der Komplikationen in versch. geographischen Gebieten.....	18
Tabelle 5: Nachweis von IgM- und IgG-AK bei Rötelninfektionen.....	22
Tabelle 6: Organmanifestationen bei Mumpsinfektionen .....	28
Tabelle 7: Skrotale Ultraschalluntersuchungen.....	30
Tabelle 8: Nachweis von IgM- und IgG-AK bei Mumpsinfektionen .....	34
Tabelle 9: Verschiedene Ursachen eines Exanthems in Verbindung mit Fieber .....	38
Tabelle 10: Manifestationen der Rötelnembryopathie .....	42
Tabelle 11: Kardiovaskuläre Defekte .....	43
Tabelle 12: Manifestationen am Auge.....	44
Tabelle 13: Effektivität der versch. Mumpsstämme.....	54
Tabelle 14: Impfstatus der erkrankten Personen, Mumpsausbruch 2006.....	68
Tabelle 15: MMR in den USA 2005-2010 .....	71
Tabelle 16: Komplikationen beim Mumpsausbruch 2006 in Deutschland .....	74
Tabelle 17: Altersverteilung der Masernerkrankungen in Europa 2008 .....	75
Tabelle 18: Altersverteilung der Masernerkrankungen 2009 .....	76
Tabelle 19: Altersverteilung der Masernerkrankungen 2010 .....	77
Tabelle 20: Altersverteilung und Impfstatus der Masernerkrankungen in Europa 2011 ....	78
Tabelle 21: Altersverteilung der Rötelninfektionen 2000-2007.....	82
Tabelle 22: Impfstatus der an Röteln erkrankten Personen 2000-2007.....	83
Tabelle 23: Altersverteilung der Rötelninfektionen 2008 .....	84
Tabelle 24: Altersverteilung der Rötelninfektionen 2009 .....	84
Tabelle 25: Altersverteilung der Rötelninfektionen 2010 .....	85
Tabelle 26: Haupt- und Nebendiagnosen der Maserninfektionen 1992-2000.....	94

# 1 Einleitung

„Schutzimpfungen? Ja, klar!“ Die Frage, warum gegen „banale“ Kinderkrankheiten wie Mumps, Masern und Röteln eine Impfung empfohlen wird und weshalb der Staat für ebendiese noch dazu die Kosten übernimmt, konnte mir jedoch selbst so mancher Studienkollege nicht beantworten. Als ich auch in meinem nichtmedizinischen Bekanntenkreis den Wissensstand über diese Kinderkrankheiten prüfen wollte, bekam ich nicht selten ein Schulterzucken zur Antwort, begleitet von fragenden Gesichtern. Der allgemeine Wissensstand über Mumps, Masern und Röteln ist in meinen Augen eher fragwürdig. In Anbetracht der ungenügenden Durchimpfungsraten in Österreich (und vielen anderen Ländern Europas) stellte sich mir die Frage, ob Unwissenheit mitunter ein Grund für die dürftige Bereitschaft ist, sich gegen diese Infektionskrankheiten impfen zu lassen.

Man hört immer wieder, dass Impfungen schlecht für das Immunsystem der Kinder seien, schwere Impfschäden entstehen könnten und eine Impfung in Grunde mehr Schaden anrichten, als sie nutzen würde. In der Bevölkerung können solche verbreiteten Meinungen dazu führen, dass manche Personen einer Impfung kritisch gegenüber stehen und diese womöglich sogar ablehnen. Doch ist eine kritische Meinung gegenüber Schutzimpfungen im Fall von Mumps, Masern und Röteln überhaupt haltbar?

Es ist erwiesen, dass Masern jährlich etwa 164.000 Todesfälle, vorwiegend bei Kindern unter 5 Jahren, verursacht. Nicht nur in Entwicklungsländern führt diese Erkrankung zum Tode, auch in Europa starben seit 2005 insgesamt 58 Menschen an den Komplikationen einer Maserninfektion. Röteln ist eine Erkrankung mit schwerwiegenden Folgen, wenn sich schwangere ungeschützte Frauen infizieren. Eine Röteln-Infektion in der Schwangerschaft kann zu Fehlgeburt, intrauterinem Fruchttod und Frühgeburtlichkeit führen, außerdem besteht die Gefahr der Rötelnembryopathie. In der Vorimpfära kam es immer wieder zu großen Ausbrüchen, die in Amerika z.B. zwischen 1963 und 1964 zu 11.000 fetalen Todesfällen und 20.000 CRS-Fällen geführt haben.

Mumps ist ebenfalls eine Erkrankung, die man nicht unterschätzen sollte. Neben den Komplikationen einer Meningitis oder Enzephalitis gibt v.a. eine Mumpsorchitis bei männlichen Jugendlichen und Erwachsenen Grund zur Sorge, da sie früher oder später

Fertilitätsprobleme verursachen kann. Nun gibt es eine Möglichkeit, einer Infektion mit diesen Krankheiten und den möglichen Komplikationen vorzubeugen: die MMR-Impfung. Doch wie effektiv ist diese Impfung und wie häufig treten Nebenwirkungen auf? Sind schwerwiegende Komplikationen zu erwarten? Ebenso stellt sich die Frage, wie es um die Durchimpfungsraten in Österreich steht und welche Gründe es geben mag, warum es in Österreich immer noch zu Ausbrüchen kommt. Gibt es wissenschaftliche Daten, die die verbreiteten Behauptungen von Impfkritikern stützen können? Und wie ist es um die Situation im restlichen Europa bestellt, sind die WHO-Eliminierungspläne von Masern und Röteln bis zum Jahr 2015 realistisch? Das alles sind Fragen, die ich mir am Anfang meiner Diplomarbeit gestellt habe und die ich hoffentlich ausreichend beantworten konnte.

## 2 Hintergrund

### 2.1 Immunität und Immunisierung

**Immunität** ist ein durch das Immunsystem bewirkter Schutz vor einer Infektionskrankheit. Man unterscheidet das angeborene unspezifische Immunsystem von der erworbenen, spezifischen Immunität. Zum angeborenen Immunsystem zählen anatomische oder physiologische Barrieren wie die intakte Haut, intakte Schleimhäute, das Komplementsystem und gewissen Zellen des Immunsystems (z.B. Phagozyten, natürliche Killerzellen). Im Gegensatz dazu ist die erworbene spezifische Immunität eine zielgerichtete Abwehr gegen bestimmte Infektionserreger. Sie wird durch den Kontakt mit den Erregerantigenen bei Besiedelung, Infektion oder durch Schutzimpfungen induziert. Der 1. Kontakt mit einem Antigen führt zu Reaktionen des zellulären und humoralen Immunsystems. Diese primäre Immunantwort läuft in 2 Phasen ab:

Zunächst werden spezifische Antikörper der Klasse M (IgM) gebildet, gefolgt von Antikörpern der Klasse G (IgG). Bei einem erneuten Kontakt mit dem gleichen Antigen kommt es aufgrund der vorangegangenen Prägung spezifischer Gedächtniszellen (B-Lymphozyten) durch aktivierte B-Lymphozyten (Plasmazellen) zu einer schnelleren und verstärkten IgG-Antikörper-Produktion als beim Erstkontakt (= sekundäre Immunantwort). Außerdem werden die bereits pränatal geprägten T-Helfer-Zellen (CD4-positive Lymphozyten) sowie zytotoxische T-Zellen (CD8-positive Lymphozyten) stimuliert. Nur dank der T-Helfer-Zellen funktioniert eine tragfähige Immunität, denn sie regen die Umstellung von IgM- zur IgG-Antikörper-Produktion an (1).

Unter **Immunisierung** wird das gezielte Herbeiführen einer Immunität eines Organismus verstanden. Dies kann einerseits passiv durch die Verabreichung von Immunglobulinen oder aktiv durch die Applikation von Antigenen erfolgen (1).

Impfungen bereiten das Immunsystem auf eine Immunreaktion vor, damit beim Erstkontakt mit der betreffenden Infektion ein Ausbruch der Erkrankung verhindert wird (2).

### **2.1.1 Passive Immunisierung**

Die Wirkung dieser Form der Immunisierung hält nur wenige Wochen bis Monate an, da kein immunologisches Gedächtnis aufgebaut wird. Spezifische Antikörper, die von einem tierischen (heterologen Serum) oder menschlichen (homologen Serum) Spender bereits gebildet wurden, werden auf ein Individuum übertragen (3). Dabei handelt es sich in der Regel um Präparate, die aus Immunglobulinen der Klasse G bestehen (1). Bei Nichtimmunen besteht eine sofortige Immunität gegen die entsprechende Infektionskrankheit (3).

#### ***Indikation der Passiven Immunisierung***

Sie liegt vor, wenn eine Lebendimpfung kontraindiziert ist, wie zum Beispiel bei Impfungen mit gestörter Immunreaktion (AIDS, immunsuppressive Behandlung) und akuter Gefährdung durch eine Infektionskrankheit. Darüber hinaus ist sie im Rahmen einer Simultanimpfung indiziert, d.h. wenn aktiv und gleichzeitig passiv geimpft wird (z.B. gegen Tetanus), um einen Sofortschutz mit langanhaltender Wirkung zu erzielen (3).

### **2.1.2 Aktive Immunisierung**

Durch die Zufuhr von Antigenen werden bei einem intakten Immunsystem vom Körper spezifische Antikörper gebildet, die zu einer unterschiedlich lang andauernden Immunität führt (Monate bis Jahrzehnte). Bei einer erneuten Antigenzufuhr kann der Antikörperspiegel dann in den meisten Fällen rasch angehoben werden (3). Man unterscheidet Totimpfstoffe und Lebendimpfstoffe.

***Totimpfstoffe*** (1) bestehen aus abgetöteten (inaktivierten) Infektionserregern oder immunologisch kompetenten, jedoch unschädlich gemachten Antigenen (z.B. Toxioide). Lebendimpfstoffe induzieren im Allgemeinen eine stärkere und länger andauernde Immunität als Totimpfstoffe, weshalb meist mehrere Impfungen zum Aufbau des Impfschutzes notwendig sind (Grundimmunisierung). In der Regel sind auch mehrere Auffrischungsimpfungen zur Aufrechterhaltung des Impfschutzes erforderlich.

***Lebendimpfstoffe*** (1) bestehen aus vermehrungsfähigen, abgeschwächten (attenuierten) Infektionserregern, die eine Immunantwort hervorrufen, welche mehr oder minder der

Antwort auf Wildtypinfektionen entspricht. Lebendimpfstoffe führen zu einem lang anhaltenden Schutz.

Bei der aktiven Immunisierung kann man prinzipiell monovalente (Einzel-) und polyvalente (Kombinations-) Impfstoffe verabreichen. Polyvalente Impfstoffe, wie zum Beispiel ein Impfstoff gegen Mumps/Masern/Röteln (MMR), verlieren bei der Kombination mehrerer Antigene nicht an Wirksamkeit. Man kann viele Impfstoffe gleichzeitig an kontralateralen Körperstellen injizieren (z.B. Td und MMR) (3).

**Tabelle 1: Impfstoffe für aktive Immunisierung (3)**

<b>Impfstoffe aus Bakterien</b>	<b>Infektionskrankheit</b>
Toxoide (entgiftete Toxine)	Diphtherie, Tetanus
Polysaccharid-Impfstoffe (Antigene aus Erregerkapsel)	Meningokokken, Pneumokokken, Haemophilus influenzae b
Ganzkeimvakzine (lebend, inaktiviert)	BCG, Typhoral (Typ 21a)
Azellulärer Pertussisimpfstoff (nur 2-3 Bestandteile des Erregers)	Pertussis

<b>Impfstoffe aus Viren</b>	<b>Infektionskrankheit</b>
Inaktivierte Viren	Polyomyelitis, Tollwut, FSME, Influenza, Hepatitis A, Hepatitis B
Attenuierte Viren (Lebendimpfstoffe)	Masern, Mumps, Röteln, Polyomyelitis, Varizella/Zoster, Gelbfieber

### 2.1.3 Impfziele

Durch Impfungen werden grundsätzlich zwei Ziele verfolgt: Primär geht es zunächst darum, das Individuum vor einer Erkrankung zu schützen, sekundär versucht man durch eine hohe Durchimpfungsrate eine weitgehende Immunität der Population (Herdimunität) zu erreichen und so das Ausbreiten möglicher Epidemien zu vermeiden (4).

Unter Herdimunität versteht man, dass Maßnahmen die Gesamtimmunität einer Bevölkerung so anheben, dass nicht mehr genügend infektionsanfällige Individuen

überbleiben um eine Übertragung weiterhin aufrechtzuerhalten. Erfolgreiche Impfprogramme beruhen daher nicht nur auf der Entwicklung wirksamer Impfstoffe, sondern auch auf den Kenntnissen der epidemiologischen Aspekte einer Infektionskrankheit (2).

### **2.1.3.1 Verhütung der Übertragung und Prävention der Erkrankung**

Die *Expositionsprophylaxe* besteht aus Maßnahmen, die verhindern sollen, dass eine Übertragung von Krankheitserregern auf ein Individuum erfolgt. Dies gelingt beispielsweise durch Isolation und Quarantäne eines Erkrankten, Desinfektion und Sterilisation sowie Meidung des Kontakts mit Kranken (3).

Unter *Dispositionsprophylaxe* versteht man Maßnahmen, die die Krankheitsanfälligkeit reduzieren sollen. Diese können einerseits unspezifisch sein und ausreichend kaloriengerechte Ernährung, gute Wohn- und Sozialverhältnisse etc. beinhalten. Andererseits versteht man darunter auch gezielte spezifische Maßnahmen wie die aktive und passive Immunisierung (3).

### **2.1.3.2 Eradikation von Infektionskrankheiten**

Zur Eradikation einer Krankheit muss das Impfalter niedriger sein, als das durchschnittliche Alter bei Infektionen. Unter diesem Aspekt sollte man jedoch berücksichtigen, dass die meisten Lebendimpfstoffe weniger wirksam sind, solange noch hohe mütterliche Antikörpertiter im Blut des Kindes vorliegen. Im Alter von 6 Monaten bis einem Jahr fallen diese Antikörper aber durch die Nachweisgrenze (2).

Eine Infektionskrankheit lässt sich durch Massenimpfungen umso schwerer ausrotten, je größer die Reproduktionsrate  $R_0$  ist (d.h. je mehr Menschen sich mit einem Infizierten anstecken werden).

Im Fall von viralen Kinderkrankheiten wird die Infektion durch einen zufälligen Kontakt zwischen Infiziertem und anfälligem Individuum übertragen. Sobald der Prozentsatz der erfolgreich Geimpften ( $p$ ) einen kritischen Wert ( $p_c$ ) übersteigt, bleiben zu wenig anfällige Individuen über, um eine Übertragung weiter zu gewährleisten.  $R_0$  und  $p_c$  stehen miteinander in eine Beziehung:

$$p_c = 100 - (100/R_0)$$

Daher gilt, je höher  $R_0$ , desto größer muss die Durchimpfung der Bevölkerung ( $p_c$ ) sein (2) (siehe Tab. 2).

<b>Infektionskrankheit</b>	<b>Fallbezogene Reproduktionsrate</b>	<b>Kritischer Wert <math>p_c</math> (Durchimpfung der Bevölkerung in %)</b>
<b>Masern</b>	15-17	92-95%
<b>Mumps</b>	10-12	90-92%
<b>Röteln</b>	7-8	85-87%

**Tabelle 2: Fallbezogene Reproduktionsrate und der kritische Wert der Durchimpfung von MMR (2)**

Das Infektionsrisiko muss immer schwerwiegender als die mögliche Impfkomplication sein. Um Nutzen und Risiko eines Impfprogramms richtig beurteilen zu können, sollte immer die Anzahl der schweren Erkrankungsfälle die sich durch Schutzimpfungen verhindern ließen, mit der Anzahl der durch Impfschäden verursachten Fälle verglichen werden. Bei den meisten Impfungen besteht ein sehr geringes Risiko einer wirklich schweren Impfkomplication.

### **2.1.4 Praktisches Vorgehen der Impfung**

Alle Impfungen müssen 2-fach dokumentiert werden: in den Patientenunterlagen des impfenden Arztes sowie im Impfpass des Patienten. Die Dokumentation umfasst neben der Chargennummer auch die Impfstoffdosis, Applikationsart und den Zeitpunkt (1). Die Impfstoffe müssen bei 2° bis 8° C lagern. Auf die genaue Einhaltung der Kühlkette ist zu achten, insbesondere bei allen Lebendimpfstoffen, da es ansonsten zum Verlust der Wirksamkeit kommen kann. Prinzipiell werden alle Totimpfstoffe i.m. (intramuskulär) verabreicht, im Gegensatz dazu werden Lebendimpfstoffe meist s.c. injiziert (3).

Bei Impfungen mit attenuierten Impfstoffen wird zwischen den Impfungen ein Zeitraum von einem Monat empfohlen. Bei Schutzimpfungen mit inaktivierten Impfstoffen, Toxoiden oder entsprechenden Kombinationspräparaten müssen keine Zeitabstände beachtet werden, auch nicht bei Impfungen mit vermehrungsfähigen abgeschwächten Krankheitserregern (3).

### 2.1.4.1 Kontraindikationen der Impfungen

#### Echte Kontraindikationen (1):

- Akute Erkrankungen (mit Ausnahme banaler Infekte)
- Allergische Reaktionen nach früheren Impfungen mit gleichem oder ähnlichem Impfstoff
- Angeborene oder erworbene Immunschwäche (gilt nur für Lebendimpfstoffe)

Wegen der irrtümlichen Meinung, es bestehe eine Kontraindikation gegen eine eigentlich indizierte Impfung, unterbleiben diese häufig (Abb. 1).

<b>Mögliche falsche Kontraindikationen für Impfungen (STIKO 2006)</b>
Banale Infekte mit subfebrilen Temperaturen ( $\leq 38,5^{\circ}\text{C}$ )
Möglicher Kontakt des Impflings mit ansteckenden Krankheiten
Krampfanfälle in der Familie
Positive Fieberkrampfanamnese des Impflings
Ekzeme und Dermatosen, lokalisierte Hautinfektionen
Behandlung mit Antibiotika oder niedrigen Dosen von Kortikoiden oder lokal angewendeten steroidhaltigen Präparaten
SS der Mutter des Impflings (Varizellenimpfung nach Risikoabwägung)
Angeborene oder erworbene Immundefekte bei Impfungen mit Totimpfstoffen
Frühgeburtlichkeit
Chronische Krankheiten und nicht progrediente Erkrankungen des ZNS
Neugeborenenikterus

Abbildung 1: Mögliche falsche Kontraindikationen gegen Impfungen

### 2.1.4.2 Allgemeine Impfreaktionen

Allgemeine Impfreaktionen (Rötung, Schwellung und Schmerzhaftigkeit) im Bereich der Injektionsstelle treten in der Regel in den ersten 72 Stunden nach Verabreichung der Impfung auf. Lebendimpfungen können darüber hinaus nach entsprechender Inkubationszeit auch milde Symptome gemäß der Wildvirusinfektion auslösen.

Kontaktpersonen sind dabei nicht gefährdet, sich zu infizieren (3). Bei Verdacht auf einen Impfschaden muss eine Meldung an das zuständige Gesundheitsamt erfolgen.

## **2.2 Gesetzliche Grundlagen**

### **2.2.1 Das Ärztegesetz 1998**

Der Arzt ist verpflichtet, seinen Beruf nach Stand der Wissenschaft auszuüben (BGBI. I Nr. 169/1998), d.h. sich an die Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates und somit an den jährlich aktualisierten Impfplan zu halten. Darüber hinaus schreibt das Gesetz der Dokumentationspflicht und Auskunftserteilung (BGBI. I Nr. 169/1998) eine Aufklärungs- und Dokumentationspflicht des Arztes vor, das durch den Querverweis auf das Arzneimittelgesetz (BGBI. Nr. 185/1983) auch die Verpflichtung umfasst, Chargennummern zu dokumentieren.

### **2.2.2 Das Epidemiegesetz**

Das Epidemiegesetz (EpidemieG, BGBI 1950/186 I.d.g.F) regelt einerseits, welche Infektionskrankheiten angezeigt werden müssen und andererseits, welche Personen oder Institutionen zu einer entsprechenden Anzeige verpflichtet sind und an welche Institution eine Anzeige zu erfolgen hat. Des Weiteren sind Vorkehrungen zur Verhütung und Bekämpfung der anzeigespflichtigen Infektionskrankheiten im Epidemiegesetz definiert.

### **2.2.3 Die Pharmakovigilanz-Verordnung 2006**

Die Pharmakovigilanz-Verordnung (BGBI. II Nr. 472/2005) regelt die Meldepflicht an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen bei generellen, unerwarteten und schwerwiegenden Arzneimittelnebenwirkungen wohingegen das Impfschadengesetz (BGBI. Nr. 371/1973) die verpflichtende Schadensersatzleitung des Bundes bei Impfschäden durch allgemein empfohlene Impfungen regelt.

Von einem Impfschaden spricht man, wenn nach einer sachgerecht durchgeführten Impfung eine bleibende Schädigung auftritt. Die Republik Österreich haftet für solche

Impfschäden, sofern die Impfung sachgerecht und entsprechend den Empfehlungen des Impfausschusses des Obersten Sanitätsrates verabreicht wurde (5).

#### **2.2.4 Zulassung von Schutzimpfungen**

Die Zulassung eines neuen Impfstoffes verlangt ein umfassendes Prüfverfahren. Erst wenn alle Anforderungen der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit erfüllt sind, wird die nationale Zulassung durch die AGES-PharmMed (6) erteilt. Die AGES-PharmMed arbeitet eng mit dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) (5) zusammen. Auftraggeber und Eigentümer der Medizinmarktaufsicht ist die Republik Österreich.

Für Zulassungsverfahren neuer Impfstoffe auf EU-Ebene ist die EMA (European Medicines Agency) (7) zuständig.

Trotz sorgfältigen klinischen Überprüfungen fehlt zum Zeitpunkt der Zulassung die klinische Erfahrung, weshalb auch nach der Zulassung eine Überwachung der Sicherheit des Impfstoffes notwendig ist.

### **2.3 Strukturelle Grundlagen**

Die wichtigsten Maßnahmen zur Bekämpfung und Überwachung von Infektionskrankheiten sind ein gutes Surveillance-System, ein Routine-Monitoring der epidemiologischen Situation und sofort eingeleitete Gegenmaßnahmen bei einem Krankheitsausbruch. In Österreich werden diese Anforderungen gesetzlich geregelt und vom öffentlichen Gesundheitsdienst vollzogen (4).

Um einen ständigen Überblick über die aktuelle Situation einer Infektionskrankheit zu haben, müssen die Daten über das zeitliche und räumliche Auftreten stets auf dem neuesten Stand sein. Die Erfassung der Daten erfolgt aufgrund gesetzlicher Regelungen über die Meldepflicht nach einem vorgegebenen Schema: Gemäß dem Epidemiegesetz ist die Anzeige innerhalb von 24 Stunden an die zuständige Bezirksverwaltungsbehörde zu erstatten. Dabei werden der Name, das Alter, die Adresse und die Bezeichnung der Erkrankung dokumentiert. Diese Daten werden an die jeweilige Landessanitätsbehörde übermittelt und in Monatsausweisen und anonymisierten Einzeldatensätzen schließlich an das BMGF weitergeleitet. Das BMFG erhält demnach Informationen über das betroffene

Bundesland, die Art und Häufigkeit der Infektionskrankheit und ob es sich um eine Erkrankung oder einen Todesfall gehandelt hat (4).

### **2.3.1 Die Nationale Referenzzentrale**

Weitere Einrichtungen, die in den Datenfluss integriert sind, sind die „Nationalen Referenzzentralen“. Ihre Datenübermittlung erfolgt freiwillig und routinemäßig und bezieht sich aus den Untersuchungen von Probematerial, dass ihnen Labors im Rahmen der Meldepflicht übermitteln.

Das BMG veröffentlichte eine Liste der nationalen Referenzzentren (8), die für die jeweiligen Infektionskrankheiten in Österreich verantwortlich sind und in enger Zusammenarbeit mit dem europäischen Netzwerk für die epidemiologische Überwachung von Infektionskrankheiten agieren.

Diese sind vorwiegend bei der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit sowie Universitätskliniken angesiedelt.

Für Masern, Mumps und Röteln fungiert in Österreich das klinische Institut für Virologie der medizinischen Universität Wien (9) als nationales Referenzzentrum. Es sammelt Surveillancedaten, fungiert als Ansprechpartner für Ärzte, Fachpersonal und öffentliche Stellen und verfügt über ein diagnostisches Referenzlaboratorium.

Auf europäischer und globaler Ebene erfolgt die umfassende Evaluation von Surveillance-Systemen durch Standardprotokolle der WHO und der CDC (Atlanta).

### **2.3.2 Die Weltgesundheitsorganisation**

Die WHO (10) ist eine Teilorganisation der Vereinten Nationen, die als leitende und koordinierende Autorität in Gesundheitsfragen agiert. Ihre Aufgabe als oberste Instanz bei der Formulierung von Gesundheitsfragen wurde am 7. April 1948 in Kraft gesetzt. Auf der 51. Weltgesundheitsversammlung im Mai 1998 wurden von der WHO 21 Gesundheitsziele („GESUNDHEIT21“) (11) verabschiedet, u.a. Ziel Nr.7, Verringerung übertragbarer Krankheiten, in dem Mumps, Masern und Röteln angeführt werden.

### 2.3.2.1 Strategie der WHO

Die Bekämpfung der Masern und kongenitalen Röteln ist eines der großen Schwerpunktthemen der WHO. 2005 verabschiedete das Regionalkomitee die Resolution EUR/RC55/R7 (12) mit dem Titel „Stärkung der nationalen Immunisierungssysteme durch Eliminierung von Masern und Röteln und Prävention von kongenitalen Röteln in der Europäischen Region der WHO“, in der als Zieldatum das Jahr 2010 genannt wurde. Um die Umsetzung dieser Ziele zu erreichen, wurden die Ziele hinsichtlich Masern und Röteln präzisiert und folgende Schlüsselstrategien (13) formuliert:

- Durchimpfung von >95% der Bevölkerung mit 2 Dosen der Masern- bzw. MMR-Vakzine
- Bereitstellung einer Möglichkeit für Nachholimpfungen von gefährdeten Bevölkerungsgruppen
- Schutz für Frauen im gebärfähigen Alter durch hohe Impfraten mit einem Röteln-Impfstoff bzw. MMR-Vakzine (mit Vorzug von Kombinationsimpfstoffen)
- Stärkung der Surveillance-Systeme durch rigorose Einzelfalluntersuchung und Bestätigung von Verdachtsfällen durch einen Laborbefund
- Verbesserung der Öffentlichkeitsarbeit in Bezug auf Nutzen und Risiken der Immunisierung gegen Masern und Röteln sowie bessere Verfügbarkeit von qualitativ hochwertigen Informationen für Gesundheitsfachkräfte

Da das Ziel bis 2010 nicht erreicht werden konnte, wurde bei der 60. Tagung des Regionalkomitees für Europa (14) folgende Resolution verabschiedet:

*„Erneuerung des Engagements für die Eliminierung von Masern und Röteln und die Prävention der Rötelnembryopathie in der Europäischen Region der WHO bis zum Jahr 2015“*

Im Gegensatz zu Ländern mit sehr hohen Impfraten (Finnland, Schweden, Niederlande) gehört Österreich ebenso wie z.B. Deutschland, Frankreich, Schweiz und Italien zu den Ländern mit noch ungenügenden Impfraten und entsprechend hoher Morbidität (15). Betrachtet man die Stadieneinteilung der Bekämpfung von Masern und kongenitalen Röteln der WHO (siehe Tab. 3) befindet sich Österreich gegenwärtig im Stadium I der Masernelimination.

Stadium	Grad der Eindämmung	Impfraten	Epidemiologische Situation
I	Begrenzte Eindämmung der Masern	Geringe bis mittlere Impfrate ( $\leq 90\%$ ) mit einer Masernvakzine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Erhebliche Morbidität bei heftigen Ausbrüchen</li> <li>- Masernepidemieintervalle <math>\leq 5</math> Jahre</li> </ul>
II	Eindämmung der Masern	Dauerhaft hohe Impfraten ( $>90\%$ ) mit mind. einer Dosis einer Masernvakzine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Geringe Morbidität bei periodischen Masernausbrüchen</li> <li>- Masernepidemieintervalle <math>&gt; 5</math> Jahre</li> </ul>
IIIa	Auf der Schwelle zur Ausrottung von Masern	Dauerhaft sehr hohe Impfraten ( $>95\%$ ) mit 2 Dosen einer Masernvakzine	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unterbrechung der Übertragung einheimischer Masern</li> <li>- Geringe Empfänglichkeit der Bevölkerung gegen Masern</li> </ul>
IIIb	Auf der Schwelle zur Ausrottung der Masern und Vorbeugung von CRI	Dauerhaft sehr hohes Impfniveau ( $>95\%$ ) mit 2 Dosen eines Masernvazines und dauerhaft hohe Impfrate mit mind. einer Impfdosis ( $>90\%$ ) einer Rötelnvakzine für Frauen im gebärfähigem Alter	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unterbrechung der Übertragung von einheimischen Masern</li> <li>- Geringe Masernempfänglichkeit der Bevölkerung</li> <li>- CRS-Inzidenz <math>&lt;1</math> pro 100.000 Lebendgeburten</li> <li>- Geringe Rötelnempfänglichkeit bei Frauen im gebärfähigem Alter</li> </ul>

Tabelle 3: Stadien der Bekämpfung von Masern und konnatalen Röteln nach Definition der WHO (13)

### 2.3.3 Regionalen Referenzlabors (RRL)

Die WHO hat in der europäischen Region ein Masern-Röteln-Netzwerk aufgebaut (MRLN- Measles and Rubella Laboratory Network). Die Basis wird von den nationalen Masern-Röteln-Labore gebildet, deren vorrangige Aufgabe die Bestätigung von klinischen Verdachtsfällen ist. Monatlich erfolgt eine Meldung der Laborergebnisse an die WHO durch örtliche Gesundheitsämter. Drei der nationalen Labore wurden von der WHO für Europa ausgewählt, um die Aufgaben eines Regionalen Referenzlabors (RRL) zu übernehmen: Das Nationales Labor des ÖGD Luxemburg, das Robert-Koch-Institut in Berlin und das Gabrichevski Forschungsinstitut für Epidemiologie und Mikrobiologie in

Moskau. Die Nationalen Labore in der europäischen Region sind den jeweiligen Regionalen Referenzlabors zugeordnet. Österreich ist dem Robert-Koch-Institut zugeordnet. Aufgabe der Regionalen Referenzlabors ist es, die interne und externe Qualitätskontrolle sowie die Charakterisierung der Virusgenotypen durchzuführen.

Weltweit gibt es zwei *Global Specialized Laboratories*, eines an den *Centers for Disease Control*, Atlanta (USA) und eines bei der *Health Protection Agency* in London. In diesen zwei Laboratorien werden Daten über vorkommende Masernvirusstämme gesammelt, geotypisch charakterisiert und als Stammbank bereitgestellt (13).

#### **2.3.4 Das European Center for Disease Prevention and Control (ECDC)**

Im Rahmen der Gründung der EU wurden die Mitgliedsstaaten auch wesentlich in den jeweiligen Gesundheitswesen maßgeblich mit beeinflusst.

Das ECDC (16) wurde 2005 von der EU gegründet, mit der zentralen Funktion der Surveillance von übertragbaren Krankheiten. Die Institution fungiert unterstützend und beratend als oberste Instanz in infektionsepidemiologischen Fragen und koordiniert einheitliche Standards und Falldefinitionen für Infektionskrankheiten. Im September 2011 wurde die Verantwortung der Rubrik „Durch Impfen vermeidbare Krankheiten“ von EUVAC.NET an das ECDC abgegeben.

#### **2.3.5 TESSy – Das Europäische Surveillance-System**

TESSy (17) ist ein hochflexibles datenbankgestütztes Informationssystem des ECDC für die Kontrolle und Überwachung der Aktivität bestimmter Infektionskrankheiten sowie von Ausbrüchen.

Alle 27 EU-Mitgliedstaaten und EEA-Länder melden ihre verfügbaren Daten über die jeweiligen Krankheiten an das Informationssystem.

## **2.4 Das Gratiskinderimpfprogramm**

Im Jahr 1998 wurde von der damaligen Bundesministerin Lore Hostasch das Gratiskinderimpfprogramm (18) eingeführt, das allen Kindern bis zum 15. Lebensjahr den Zugang zu den wichtigsten Impfungen ermöglichen sollte, denn nur durch eine ausreichende hohe Impfbeteiligung kann ein entsprechender Herdschutz für die Bevölkerung geschaffen werden. In dieses Impfprogramm wurden einerseits besonders häufig vorkommende Erkrankungen, sowie andererseits Erkrankungen mit besonders schweren Verläufen integriert. Jedes Jahr wird der aktuelle Impfplan anhand des letzten Wissensstands durch Experten des Nationalen Impfgremiums, dem Obersten Sanitätsrat, überarbeitet und neu veröffentlicht. Der 1. vom Obersten Sanitätsrat beschlossene und damit offizieller Impfplan wurde im Jänner 1984 erlassen (19).

Die Finanzierung dieses Programms erfolgt gemeinsam durch Bund, Länder und Hauptverband der österreichischen Sozialversicherungsträger. Derzeit sind im Rahmen des Gratiskinderschutzprogrammes Impfungen gegen 12 Infektionskrankheiten enthalten. Neben den Kernimpfungen, die von der Öffentlichkeit getragen werden, werden im Impfplan auch noch andere wichtige Impfungen für den Individualschutz empfohlen.

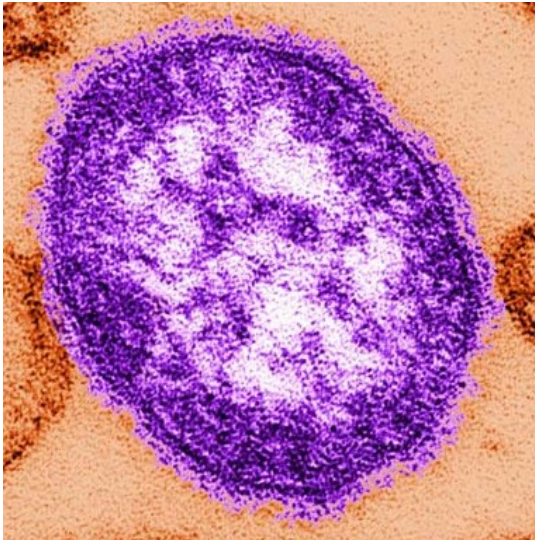
Grundsätzlich gibt es keine Impfpflicht in Österreich, jede Impfung erfolgt auf freiwilliger Basis und im Einverständnis der betreffenden Person (4).

Ein bivalenter Masern-Mumps-Impfstoff (MM) wurde in Österreich bereits im Jahr 1974 im Rahmen des nationalen Kinderimpfprogramms eingeführt (20).

Einen sicheren Rötelnimpfstoff gibt es seit dem Jahr 1969 (21). In Österreich wurden Rötelnimpfungen im Jahr 1984 mit einem Monokomponenten-Impfstoff eingeführt, wobei vor allem 11 bis 13-jährige Mädchen und seronegative Schwangere nach der Geburt geimpft wurden. Bis 1994 war Rubeaten® und Ervevax® im Einsatz. 1994 wurde in Österreich dann ein 2-Dosen-Impfsystem mit einem trivalenten Impfstoff für Masern, Mumps und Röteln (MMR) eingeführt, wobei die 1. Impfung im Alter von 14-18 Monaten und die 2. Impfung im Alter von 6 Jahren erfolgte. Bis 2001 wurde der Impfstoff MMRI® verwendet, von 2001 bis 2008 injizierte man Priorix®. Im Jahr 2003 wurde das Impfschema geändert, wonach die 2. MMR-Impfung bereits 4 Wochen nach der 1. Verabreichung erfolgt. Seit 2009 ist MMR VaxPro® als Impfstoff gegen MMR in Österreich im Einsatz (22).

## 3 Masern, Mumps und Röteln

### 3.1 Masern



Synonyme: Morbilli, Measles

Masern sind eine hochkontagiöse virale Kinderkrankheit, die weltweit verbreitet ist (3). Aus globaler Sicht ist die Bedeutung der Viruserkrankung in den Entwicklungsländern, vor allem in Afrika, am größten.

Abbildung 2: Masernvirus (139)

Der Anteil der tödlichen Verläufe ist dort besonders hoch (15). Jährlich sterben etwa 160.000 Menschen, vorwiegend Kinder, an den Komplikationen einer Masernerkrankung (23). Werden keine Impfungen durchgeführt, sind beinahe alle Kinder bis zum 15. Lebensjahr betroffen, da durch die hohe Infektiosität über 95 % der exponierten Personen am Masernvirus erkranken (24). Bei Krankheitsverdacht, Erkrankung und Tod sind die Masern meldepflichtig. Da der Mensch das einzige Erregerreservoir für das Masernvirus ist, können Masern bei genereller und konsequenter Impfanwendung eliminiert werden (24).

#### 3.1.1 Ätiologie und Pathogenese

Das Masernvirus ist ein RNA-Virus aus der Familie der Paramyxoviren. Das Virus gelangt durch die Schleimhaut der Atemwege und Konjunktiven in den Körper und wird durch Tröpfchen übertragen (3).

### 3.1.2 Symptome und Klinischer Verlauf

Nach einer Inkubationszeit von 8-12 Tagen beginnt der typische zweiphasige Verlauf. Das Prodromalstadium ist gekennzeichnet durch Fieber, Schnupfen, trockenem Husten, Lichtscheu, Kopfschmerz und Konjunktivitis und zeigt in der Regel ähnliche Symptome anderer Atemwegserkrankungen. Am 3. oder 4. Tag zeigt sich auf der Wangenschleimhaut ein Enanthem, sowie die charakteristischen Koplikflecken (kalkspritzerartige weißliche Stippchen mit gerötetem Hof). Das typische Masernexanthem beginnt hinter den Ohren und breitet sich dann über Gesicht, Stamm und Extremitäten aus. Mit Auftreten des Exanthems beenden Antikörper die Virämie. Der Erkrankte ist etwa drei bis fünf Tage vor bis vier Tage nach Exanthemausbruch hoch kontagiös. Nach weiteren drei bis vier Tagen blasst das Exanthem ab. Beim Abklingen ist oft eine kleieartige Schuppung zu beobachten. Eine Masernerkrankung hinterlässt lebenslange Immunität (3).

#### *Mitigierte Masern*

Aufgrund von diaplazentarer Übertragung von Antikörpern sind Säuglinge im ersten Lebenshalbjahr geschützt. Der Krankheitsverlauf ist milder, die Dauer der Erkrankung kürzer. Diese abortive Form kann auch nach Gabe von Immunglobulinen beobachtet werden (15).

Kinder HIV infizierter Mütter sind früher anfällig für eine MV Infektion, da die mütterlichen AK reduziert sind (25).

### 3.1.3 Komplikationen

In den westlichen Industrieländern führen Masern bei 10 bis 20% der Erkrankten zu Komplikationen. Diese betreffen häufiger Kinder vor dem 5. Lebensjahr und Personen über dem 20. Lebensjahr (26).

Ein erhöhtes Risiko für Komplikationen entsteht durch Immundefekte, Malnutrition, Vitamin-A-Mangel, erhöhte Masernexposition und fehlende Impfung (25). Durch das Masernvirus kommt es zu einer transitorischen Immunschwäche (15) durch Absinken der CD4-Lymphozyten (25) mit einer Dauer von etwa sechs Wochen. Infolgedessen können bakterielle Superinfektionen auftreten. Besonders häufig sind Otitis media und Bronchopneumonie (15). Die Häufigkeit der einzelnen Komplikationen variieren in den verschiedenen geographischen Gebieten (siehe Tab. 4).

Tabelle 4: Variation der Komplikationen in versch. geographischen Gebieten (140, 141)

	Italien 2001-2003	USA 1987-2000	Japan 2007-2008
<b>Hospitalisierungen</b>	5.154	12.937	1.037
<b>Pneumonie</b>	11,5%	5,9%	8,7%
<b>Enzephalitis</b>	2,7%	0,1%	2,1%

### 3.1.3.1 Respiratorische Komplikationen

Eine *Pneumonie* ist die häufigste fatale Komplikation (56-86%) einer Masernerkrankung bei Kindern. Etwa 50% der masern-assoziierten Pneumonien sind auf bakterielle Superinfektionen zurückzuführen. Die Mortalität dieser Pneumonien ist wesentlich höher als bei anderen Pneumonien. Die Gründe dafür dürften bakterielle Superinfektionen, der immunsuppressive Effekt einer Masernerkrankung sowie Multisystemerkrankungen sein. Eine Koinfektion mit *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* und gramnegativen Enterokokken ist häufig (27).

*ARI* (Akute respiratorische Infektionen) stellen die Haupttodesursache von Kindern in Entwicklungsländern dar. Sehr häufig ist die Ursache eine durch Masern ausgelöste Pneumonie (28).

Als weitere Komplikationen können *Otitis media*, *Sinusitis* und *Laryngobronchitis* auftreten (26).

Die *Otitis media* ist die häufigste Komplikation einer MV-Infektion in den USA. Sie tritt bei etwa 14% der unter 5-Jährigen und über 30-Jährigen auf (25).

### 3.1.3.2 Neurologische Komplikationen

Bei ca. 0,1-2,3% der Kinder kommt es zu einem Auftreten von *Fieberkrämpfen* (25).

Eine weitere gefürchtete Komplikation ist die *postinfektiöse Enzephalitis* (0,1% der Fälle) (15). Charakteristisch ist in diesem Fall das erneute Auftreten von Fieber in der Genesungsphase, darüber hinaus Kopfschmerzen, Krampfanfälle und Bewusstseinsstörungen (26). Bei etwa 10-20 % der Fälle endet sie tödlich, bei weiteren 20-30% (15) muss man mit einer Schädigung des ZNS rechnen (schwere Retardierung,

Einschränkung der motorischen Funktion, Blindheit und in manchen Fällen Hemiparese) (25).

**SSPE** ist eine subakute Enzephalopathie der Kindheit und frühen Adoleszenz und tritt sehr selten als Spätkomplikation einer Maserninfektion auf. Die Erkrankung manifestiert sich erst nach etwa sechs bis acht Jahren und tritt bei Jungen 2 Mal häufiger auf, als bei Mädchen. Familiär gehäuftes Auftreten weist auf eine genetische Prädisposition hin. Die meisten Kinder sind zum Zeitpunkt der Maserninfektion jünger als 2 Jahre. Kinder, die jünger als 1 Jahr sind, haben im Vergleich zu älteren Kindern ein 16-fach erhöhtes Risiko an SSPE zu erkranken.

Die Erkrankung wird durch ein anomales Masernvirus verursacht, bekannt als das SSPE-Virus. Es unterscheidet sich durch einige Mutationen im viralen Genom. Beginnend mit psychischen und intellektuellen Veränderungen entwickelt sich ein progredienter Verlauf bis zum Verlust zerebraler Funktionen und endet in der Regel tödlich. Die klinischen Manifestationen beinhalten Verhaltensveränderungen, kognitive Verluste, myoklonale Zuckungen, Krampfanfälle, verändertes Sehvermögen, Pyramidenzeichen und Koma. Augenveränderungen zeigen sich bei etwa 50% der Erkrankten. Eine kortikale Blindheit kann ein erstes Symptom der SSPE sein, wobei eine frühe Diagnose in den meisten Fällen schwierig zu stellen ist (29).

Typischerweise sind hohe Masernspezifische AK in Serum und Liquor zu beobachten (26).

In Industrieländern ist SSPE eine sehr seltene Komplikation, zum Beispiel liegt die Inzidenz in Kanada jährlich bei etwa 0.06 Fälle pro einer Million Kinder (29). Dennoch gibt es auch Länder, in denen die Inzidenz der SSPE noch immer hoch ist, wie zum Beispiel in Papua Neuguinea und Indien (30,31). Laut WHO liegt die Inzidenz der SSPE insgesamt bei ca. 4-11 Fälle pro 100.000 Masernerkrankungen.

Befürchtungen, eine Masernimpfung könnte ebenfalls SSPE verursachen, konnten anhand der epidemiologischen Daten zurückgewiesen werden (32).

### **3.1.3.3 Ophthalmologische Komplikationen**

Eine Masernvirus-Infektion führt häufig zu Keratitis, wobei ein Vitamin-A-Mangel schwerere Verläufe von Keratitis und Kornealer Vernarbung prädisponiert. Sekundäre bakterielle und virale Infektionen können zu permanenter Blindheit führen. Eine Maserninfektion bei gleichzeitigem Vitamin-A-Mangel ist in den Entwicklungsländern die

häufigste Ursache für das Erblinden von Kindern. Blindheit kann in weiterer Folge auch durch eine Masernenzephalitis entstehen (25).

Untersuchungen von 158 blinden indischen Kindern (33) ergaben, dass sich in 48,5% der Fälle eine vermeidbare Ursache der Blindheit finden lässt, wobei Vitamin-A-Mangel in Verbindung mit einer Masernerkrankung den Großteil (31,8%) der vermeidbaren Ursachen ausmacht.

### **3.1.3.4 Weitere Komplikationen**

Eine weitere häufige Komplikation ist *Diarrhoe*. Zwischen 1987 und 2000 litten in den USA etwa 8% der an Masern erkrankten Personen unter Durchfall und 30-70% der Masern-Patienten, die ins Krankenhaus eingeliefert wurden (25). In den Entwicklungsländern kann eine Diarrhoe schwerwiegend sein und aufgrund von Dehydration tödlich verlaufen (34). Eine *Subklinische Hepatitis* (30% der Erwachsenen) kann ebenfalls als Komplikation einer Masernerkrankung auftreten. Sehr selten kommt es bei einer MV-Infektion zu *Thrombozytopenie, Appendizitis, Ileocolitis, Pericarditis, Myocarditis und Hypokalzämie* (26).

Vor allem Erwachsene leiden nach einer MV-Infektion häufiger an Hypokalzämie, aber auch an *Enzephalitis, Hepatitis oder Pankreatitis*, wodurch das Absinken der Zellvermittelten Immunität im Erwachsenenalter reflektiert wird (25).

### **3.1.3.5 Masern bei immundefizienten Patienten**

Bei immundefizienten Patienten kann der Verlauf der Masernerkrankung völlig von den klassischen Masern abweichen und zeigt in den meisten Fällen einen schwereren Verlauf. Das Masernexanthem kann fehlen oder schnell verblassen. Als schwere Organkomplikation können sich dagegen eine *progrediente Riesenzellpneumonie* oder eine *Masern-Einschlusskörper-Enzephalitis (MIBE)* entwickeln (15).

MIBE (35) entwickelt sich normalerweise 1-7 Monate nach einer akuten Maserninfektion. Krampfanfälle und Bewusstseinsveränderungen sind die häufigsten primären Symptome, im Endstadium zeigt sich meist ein tiefes Koma bis hin zum Tod. Man geht von einer Letalität von etwa 75% aus, ansonsten zeigt sich eine hohe Inzidenz an schweren neurologischen Folgeschäden. Es gibt Hinweise, dass Ribavirin einen positiven Effekt auf

den Krankheitsverlauf haben könnte. Im Gegensatz zu SSPE ist ein hoher Masern-Antikörper-Titer im Liquor cerebrospinalis selten.

### **3.1.4 Masernsterblichkeit**

Laut Literaturangaben geht man in Industrie-Ländern derzeit von einer Sterblichkeitsrate von 1-3 Toten/1000 Fällen aus (26). In Entwicklungsländern ist die Masernsterblichkeitsrate etwa 10 bis 100-fach erhöht (25).

Die Masernsterblichkeitsrate hängt vom durchschnittlichen Alter zum Zeitpunkt der Infektion, dem Ernährungsstatus der Bevölkerung, Durchimpfungsrate und Zugang zu medizinischer Versorgung ab (36).

Darüber hinaus spielen die Bevölkerungsdichte, angeborene Immundefekte, Hungersnöte, Krieg und Vitamin-A-Mangel eine große Rolle (25).

Zum Beispiel waren in Äthiopien Masernerkrankungen im Jahr 2000 etwa für 22% der Todesfälle bei Kindern unter 5 Jahren und für ca. 17% bei Kindern zwischen 5 und 14 Jahren verantwortlich (25).

Laut der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes in Deutschland, gab es seit dem Jahr 2000 pro Jahr etwa 1-2 Todesfälle (2007 gab es keinen Todesfall) (15).

Die WHO schätzt, dass im Jahr 2000 weltweit etwa 30-40 Millionen Menschen an Masern erkrankten. Basierend auf der Sterblichkeitsrate (2-3%) geht man davon aus, dass dies zu ca. 777.000 Toten geführt hat (25). Aufgrund gezielter Erhöhung der Durchimpfungsraten bis zum Jahr 2008 konnte die Anzahl der Masern-Todesfälle vor allem in Entwicklungsländern um 78% von 733.000 auf 164.000 Todesfälle gesenkt werden (18). In den letzten Jahren konnte durch die Behandlung mit Vitamin A und sofortige Antibiotika-Gabe bei Pneumonie oder anderen sek. bakteriellen Infekten die Sterblichkeitsrate von Maserninfektionen in einigen Entwicklungsländern sogar drastisch gesenkt werden (wie z.B. in Lateinamerika und Südafrika, wo die Sterblichkeitsrate für eine Masernerkrankung mittlerweile bei annähernd 0 liegt). Ausgehend von der Sterblichkeitsrate schätzt man, dass ohne Masernimpfungen jährlich 5 Millionen Kinder an einer Maserninfektion sterben würden. Nichtgeimpfte Kinder mit niedrigem sozioökonomischem Status haben ein 2,5-fach erhöhtes Risiko an Masern zu sterben, als Kinder mit einem hohen sozioökonomischen Status (25).

Eine Analyse der Sterblichkeitsdaten (vorwiegend Europa und USA) (25) deutete darauf hin, dass Mädchen und Frauen eine gering höhere Mortalitätsrate aufweisen. Surveillance-Daten der letzten Zeit von Großbritannien und USA zeigen jedoch eine gleiche Verteilung (25).

### 3.1.5 Masern in der Schwangerschaft

Vor der Einführung der MMR Impfung Ende der 1960er Jahre in den Industriestaaten machten etwa 90% der Bevölkerung zwischen dem 5. bis 9. Lebensjahr eine Masernerkrankung durch. Etwa alle 2-5 Jahre kam es zu einer Masernepidemie. Der Erkrankungsgipfel liegt momentan durch das mehr oder weniger gut genutzte Impfprogramm bei den 15 bis 30-Jährigen. In dieser Altersgruppe befinden sich die meisten Frauen im gebärfähigen Alter.

Eine Maserninfektion während der Schwangerschaft sollte auf alle Fälle serologisch bestätigt werden. Dies kann in der Regel durch das Vorhandensein von IgM- und IgG-Antikörper nachgewiesen werden (Tab. 5).

	<b>IgM-Antikörper</b>	<b>IgG-Antikörper</b>
<b>Zeitpunkt der 1. Nachweisbarkeit</b>	3-5 Tage nach Ausbruch des Exanthems	6-12 Tage nach Ausbruch des Exanthems
<b>Maximaler Titer</b>	In der 2. Krankheitswoche	In der 3.-6. Krankheitswoche
<b>Dauer der Nachweisbarkeit</b>	Nach 6-8 Wochen (nach Ausbruch des Exanthems) wieder verschwunden	Persistieren in niedrigen Werten lebenslang

Tabelle 5: Nachweis von IgM- und IgG-AK bei Rötelninfektionen (37)

Beim klinischen Bild einer Masernerkrankung sollte man Differentialdiagnosen wie Arzneimittelallergien, Röteln, Ringelröteln und Scharlach in Erwägung ziehen. Bei Infektionen mit dem Masernvirus in der Schwangerschaft besteht im Vergleich zu nicht schwangeren Frauen ein 2-Fach erhöhtes Risiko (38) für Fieber, Pneumonie und Hospitalisierung. Die durch Masern bedingte Letalität variiert in den verschiedenen Studien zwischen 0% (0/40), 3,5% (2/58) und 4,8% (4/83) (37,38). Schwangerschaftsverluste (39) aufgrund einer Masernerkrankung wurden bezogen auf den gesamten Verlauf der Schwangerschaft in 8-20% der Fälle beobachtet (37). In 2 prospektiven, kontrollierten Studien wiederum ließ sich kein signifikanter Unterschied der Verlustrate im Vergleich zum Kontrollkollektiv feststellen (37). Prospektive Studien aus den Jahren 1960 und 1973 ergaben kein erhöhtes Risiko für kongenitale Defekte nach Masern in der Schwangerschaft (37). Die beobachtete Frühgeburtlichkeitsrate (37,39) nach einer Maserninfektion schwankt zwischen 6% (1/15) und 25% (10/40). In prospektiven Untersuchungen wurde ein 2- bis 3-fach erhöhtes Risiko für eine Frühgeburt nach Maserninfektion in der Schwangerschaft im Vergleich zur Kontrollgruppe festgestellt (37). Eine Masernerkrankung am Ende des III. Trimesters und um den Entbindungstermin können in seltenen Fällen zu neonatalen Masern führen, die bis zum 12. Lebensjahr Symptome zeigen können (37). Eine weitere sehr seltene, jedoch sehr gefährliche Komplikation, die auch nach perinatalen Masern auftreten kann, ist die subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) mit fulminantem Verlauf.

### **3.1.6 Diagnostik**

Die Verifizierung einer MV-Infektion erfolgt durch den Nachweis von Masernvirus-spezifischen IgM- und IgG Antikörpern mittels ELISA, von Masernvirusnukleinsäure mittels PCR und teilweise durchgeführter Sequenzanalysen zur Bestimmung des Masernvirus-Genotyps aus Sputum-, Serum- und Harnproben sowie aus Rachenspülflüssigkeit. Die Bestimmung der Genotypen hat für die Immunprophylaxe keinerlei Relevanz, denn die Masernimpfung schützt gegen alle zirkulierenden MV-Genotypen. Die genetische Feinanalyse ermöglicht jedoch genaue epidemiologische Dokumentation und kann mögliche Übertragungsketten aufklären (40). Die WHO fordert als Kriterium für eine gute Surveillance von Ländern, die der Masernelimination sehr nahe kommen, eine Bestätigung durch das Labor von mindestens 80% der gemeldeten Masernfälle. Da die Masern in ihrem klinischen Bild durchaus mit Röteln, Ringelröteln

oder Scharlach zu verwechseln sind, ist die Labordiagnostik zum sicheren Nachweis einer Masernerkrankung unerlässlich geworden (15).

### 3.1.7 Therapie

Es gibt keine spezifische antivirale Therapie, die Behandlung ist eine rein symptomatische. Mögliche bakterielle Sekundärinfektionen werden mit Antibiotika behandelt. Die Prognose ist abhängig von den Komplikationen, die bei Erwachsenen häufiger zu erwarten sind, als bei Kindern (3).

Nach Kontakt mit einer sicher erkrankten Person, d.h. eine Person mit typischem Ausschlag, kann man innerhalb von 72 Stunden nach Kontakt eine MMR-Impfung als *Postexpositionsprophylaxe* einsetzen (18).

Bei immunsupprimierten Personen oder Personen mit HIV, in der Schwangerschaft und bei Kindern unter einem Lebensjahr bzw. bei chronisch kranken Kindern ist eine postexpositionelle Prophylaxe von Masern auch als passive Immunisierung durch eine Gabe von humanem Immunglobulin innerhalb von 2–3 Tagen nach Kontakt möglich (26).

Eine MV-Infektion führt bei gleichzeitigem VitaminA-Mangel zu einem erhöhten Risiko von Sterblichkeit, schweren Infektionen oder Blindheit. Weltweit leiden etwa 125 Millionen Vorschulkinder an einem Vit.A-Mangel. Deswegen empfiehlt die WHO in Entwicklungsländern die *Behandlung mit Vitamin A* von allen Kindern, die an einer Masernvirus-Infektion erkranken. In Ländern mit hoher Masernmortalität zeigte die Behandlung mit 2 Dosen Vitamin A eine 50%ige Reduktion der Mortalität. Die *American Academy of Pediatrics* empfiehlt für hospitalisierte Kinder <2 Jahre eine Einzeldose Vitamin A (200.000 IE für Kinder >12 Monate, 100.000 IE für Kinder <12 Mon.) (25).

Es gibt keine effektive Therapie um SSPE zu heilen (29). Die derzeitige Behandlung mit *Ribavirin, Isoprinosinen und IFNa (alpha)* können den tödlichen Verlauf nur verlängern. Bei Patienten, die an SSPE erkrankt sind, konnten außerdem sehr niedrige Serumspiegel von *Vit. A* und Betacarotin beobachtet werden, was darauf hinweisen könnte, dass die zusätzliche Gabe von Vit.A. die Interferon-Therapie unterstützen könnte. Experimentelle Untersuchungen an Mäusen weisen darauf hin, dass die intrazelluläre Virusreplikation der Viralen Polymerase das optimale Angriffsziel für spezielle Inhibitoren bietet und

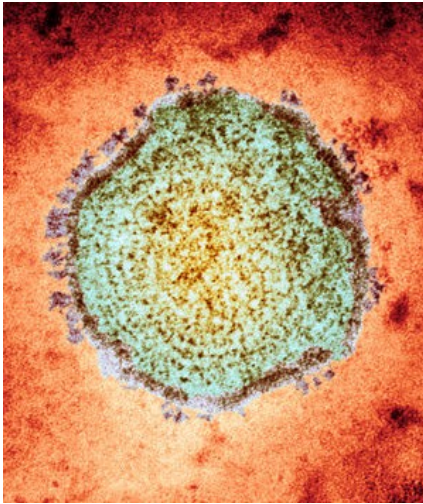
Behandlungen mit siRNA (**Small interfering RNA**) der erfolgversprechendste Annäherungsweg an eine zukünftig erfolgreiche Therapie ist (41).

### **3.1.8 Maßnahmen bei Ausbrüchen**

Im Fall eines Masernausbruches in Gemeinschaftseinrichtungen ergeben sich die Maßnahmen in Zusammenarbeit des Gesundheitsamts mit der Leitung der Einrichtung sowie den beteiligten Ärzten (z.B. Information, Überprüfen des Impfstatus aller Personen, Schutz empfänglicher Personen, Kontrolle der labordiagnostischen Sicherung). Bei der Indexerkrankung und bei ausgewählten Erkrankungsfällen sollte die Diagnose labordiagnostisch gesichert werden. Alle Mitarbeiter der Gemeinschaftseinrichtung, bei Kindereinrichtungen auch die Eltern der betreuten Kinder, sollten über die Erkrankung, das Infektionsrisiko sowie die Möglichkeiten des Schutzes aufgeklärt werden.

Die weitere Ausbreitung der Infektion kann durch postexpositionelle Immunisierung ungeimpfter bzw. nur einmal geimpfter Kontaktpersonen verhindert werden. Diese sogenannte Riegelungsimpfung sollte möglichst innerhalb der ersten 3 Tage nach Exposition erfolgen, in größeren Einrichtungen oder Schulen kann eine Riegelungsimpfung auch zu einem späteren Zeitpunkt noch sinnvoll sein (15).

## 3.2 Mumps



Synonyme: Parotitis epidemica, Ziegenpeter

Mumps ist eine hochkontagiöse Viruserkrankung, die bevorzugt die Speicheldrüsen befällt (Sialadenitis). Des Weiteren kann sich das Virus auch im ZNS, im Pankreas, in den Keimdrüsen und in anderen Organen manifestieren. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 6. und 15. Lebensjahr. Jungen erkranken in der Regel signifikant häufiger als Mädchen (3).

Abbildung 3: Mumpsvirus (142)

In anfälligen Populationen führt 1 primärer Erkrankungsfall zu 12 weiteren sekundären Fällen (42).

### 3.2.1 Ätiologie und Pathogenese

Das Mumpsvirus, ein umhülltes RNA-Virus, gehört wie das Masernvirus zu den Paramyxoviren. Eintrittspforte ist der Nasenrachenraum, von wo aus es sich im Respirationstrakt und in den Speicheldrüsen vermehrt. Über eine Virämie siedelt es sich in verschiedenen anderen Organen an (3).

Bis zum Jahr 2003 wurden 10 Genotypen beschrieben (A-J). Ein Virusstamm aus Japan wird mittlerweile als Genotyp K bezeichnet. Die verschiedenen Genotypen haben geographisch gesehen unterschiedliche Häufigkeit, in einer Region können aber auch mehrere Genotypen gleichzeitig auftreten. Eine erhöhte Neurovirulenz wird vor allem mit den Genotypen C,D,H und J assoziiert. Darüber hinaus hat man festgestellt, dass auch der *Urabe AM9-Impfstoff* für Masern eine aseptische Meningitis auslösen kann. Die genetischen Grundlagen der Neurovirulenz sind jedoch bisher noch nicht geklärt (43).

Pathologisch kommt es durch die Virusinfektion im Rahmen einer inflammatorischen Reaktion des interstitiellen Gewebes zu einem diffusen interstitiellen Ödem im betroffenen

Organ. Das Ödem wird durch ein serofibrinöses Exsudat, vorwiegend aus Leukozyten, verursacht (44).

Die Übertragung erfolgt meist aerogen über Tröpfcheninfektion, in seltenen Fällen kann das Virus auch durch speichelkontaminierte Gegenstände übertragen werden. Die Virusausscheidung über Muttermilch und Urin hat jedoch keine wesentlichen Auswirkungen auf die Übertragung. Der Mensch ist das natürliche Erregerreservoir des Mumpsvirus (3).

### **3.2.2 Symptome und Klinischer Verlauf**

Die Inkubationszeit der systemischen Viruserkrankung beträgt etwa 12-25 Tage. Die Infizierten sind 5 Tage vor bis 9 Tage nach Ausbruch der Erkrankung ansteckend. Etwa ein Drittel der Infizierten bleibt symptomlos, jedoch nicht minder ansteckend. Eine vorangegangene Infektion führt normalerweise zu einer lebenslangen Immunität (3).

Mumps beginnt meist einseitig mit einer schmerzhaften Parotisschwellung, die das Ohr läppchen abstehen lässt. In der Regel schwillt nach 2-3 Tagen auch die andere Seite an (95% (42)).

Teilweise können auch die Glandula submandibularis, Glandula sublingualis oder weitere Drüsen betroffen sein. Das typische Erkrankungsbild tritt mit Fieber in Erscheinung.

Nach zwei Wochen sind die meisten Patienten beschwerdefrei (45).

Andere Ursachen einer bilateralen Parotitis (42):

- Virale Infektionen (Influenza A, Parainfluenza Virus, Adenovirus, Coxsackie Virus, Epstein-Barr Virus, HIV)
- Bakterielle Sialadenitis (häufig durch Staphylococcus Aureus)
- Speichelsteine
- Autoimmunerkrankung (Sarkoidose, Sjörgren Syndrom, Wegener Granulomatose)
- Neoplasie ( Warthin Tumor,..)
- Iatrogen/selbst induziert (Jod, Einnahme von Thiazid Diuretika,..)
- Polyzystische parotische Erkrankungen
- Kimura-Krankheit (chron. Entz. Erkrankung der Lymphknoten und subkutanem Gewebe)

### 3.2.3 Komplikationen

Alle Manifestationen und Komplikationen (Tab. 6) können auch ohne manifeste Parotitis auftreten (46). Zu den bedeutenden Manifestationen zählt die *seröse Meningitis*, die in etwa 3-10% der Fälle klinisch auffällig ist. Sehr selten kann die Meningitis in Verbindung mit einer *Akustikus-Neuritis* und einer *Labyrinthitis* zu einer *Innenohrschwerhörigkeit* führen (1 Fall auf 10 000 Erkrankte).

Seltenere Folgen einer Mumpsinfektion sind, vor allem postpubertär: *Pankreatitis*, *Orchitis*, *Epididymitis*, *Oophoritis* oder *Mastitis* (46).

Ein Fallbericht von Feldstein et al. berichtet von einer *hämorrhagischen Pankreatitis* eines erst 4 Jährigen mit vorangegangener Mumpsexposition, moderater bilateraler Parotisschwellung sowie serologisch bestätigter Mumpsinfektion (47). Weitere, sehr seltene, Komplikationen sind: *Thyreoiditis*, *Myelitis*, *Myokarditis*, *Arthritis*, *Keratitis*, *Retinitis*, *Nephritis* und *thrombozytopenische Purpura* (46). Eine Beteiligung von anderen Speicheldrüsen kommt gemeinsam mit der Gl. Parotitis in 10% der Fälle vor (44).

Tabelle 6: Organmanifestationen bei Mumpsinfektionen (44, 56)

Organ	Häufigkeit (%)
Parotis	70
Submandibuläre und sublinguale Speicheldrüsen	10
Epididymo-Orchitis	30*
Oophoritis	5*
Cerebrospinale Pleozytose	50
Aseptische Meningitis	1-10
Enzephalitis	<0,1
Pankreatitis	<0,1 – 4
Milde renale Funktionsabnormitäten	30-60
Taubheit (meist transient)	4
EKG-Abnormitäten	5-15

\* postpubertal

In einer retrospektiven englischen Studie wurden zwischen 1968 und 1969 Mumpspatienten von 16 Krankenhäusern untersucht. Die Diagnose wurde anhand der

klinischen Symptome gestellt. Von den insgesamt 2.482 Patienten zeigten etwa 42% Komplikationen. Bei den Männern waren Komplikationen mit 53% wesentlich häufiger anzutreffen, als bei Frauen, bei denen nur 24% anfällig für Komplikationen waren (48).

### **3.2.3.1 Urologische Komplikationen**

Bei einer Mumpsinfektion können vorübergehend leichte bis moderate Anomalien der Harnkonzentration und Kreatininclearance auftreten. In den meisten Fällen zeigt sich ein asymptomatischer Verlauf, es wurden aber auch schon 2 Todesfälle aufgrund einer Mumps-assoziierten Nephritis gemeldet. Das Auftreten von Prostatitiden wurde in ganz seltenen Fällen beobachtet (44).

#### ***Epididymo-Orchitis***

Während sich die Symptome der Mumpsinfektion vor Beginn der Pubertät normalerweise auf die Parotitis beschränken, ist die häufigste Komplikation bei männlichen Pubertierenden und Postpubertierenden eine Mumpsorchitis, die bei etwa 15-40% mit einer viralen Mumpsinfektion auftritt. Eine plötzlich auftretende schmerzhaftes Hodenschwellung entwickelt sich etwa 10 Tage nach Beginn der Parotitis, allerdings kann eine Manifestation auch erst 6 Wochen später auftreten, der Parotitis vorangehen oder die einzige Manifestation sein.

Normalerweise ist die Mumpsorchitis einseitig, in 15-30% der Fälle tritt sie beidseitig auf. Begleitend zeigen sich Symptome wie hohes Fieber, Erbrechen und Übelkeit. In 85% tritt auch eine Epididymitis auf, die sich schon vor Beginn der Orchitis manifestiert. Die klinische Untersuchung zeigt eine erhöhte Temperatur, Schwellung, Druckschmerzhaftigkeit sowie Rötung des Hodens. Normalerweise bilden sich die Symptome innerhalb von 2 Wochen wieder zurück, eine Druckschmerzhaftigkeit der Hoden kann jedoch noch für einige Wochen bestehen (49).

Der plötzlich auftretende Hodenschmerz und die Schwellung können im Akut-Fall leicht mit dem Bild des akuten schmerzhaften Skrotum verwechselt werden, was eine sofortige chirurgische Versorgung verlangen würde. Der selbstlimitierende Prozess der Epididymo-Orchitis wird jedoch nur durch unterstützende Maßnahmen wie Bettruhe, Analgetika und entzündungshemmende Medikamente gegen das Fieber versorgt. Des Weiteren kann man Eispackungen auflegen (44).

Die Diagnose Mumps-Orchitis sollte bei Patienten mit Orchitis und normaler Urinanalyse, negativen urethralen Kulturen und negativer Mittelstrahl-Urin-Analyse in Betracht gezogen werden. Typische Ultraschallbefunde sind diffuse Hypervaskularität, erhöhtes Volumen der Hoden und Nebenhoden und generelle Hyperechogenität. Generell sind die Befunde sehr variabel und unspezifisch. Es wurde beobachtet, dass die farbcodierte Duplexsonographie eine höhere Sensitivität im Erkennen von Hodenentzündungen aufweist.

### **Ultraschalluntersuchungen**

Bei Untersuchungen von Joe Philip et al. (50) konnten in der Anamnese von 25 der 195 Patienten, die sich mit einem akuten Hodenschmerz präsentierten, eine Mumpsparotitis 4-11 Tage vor Beginn der Hodensymptomatik erhoben werden. Im Krankenhaus durchgeführte Ultraschalluntersuchungen zeigten bei 15 Patienten verschiedene pathologische Veränderung, 2 Patienten hatten einen Normalbefund.

<b>Skrotale Untersuchungsergebnisse</b>	<b>Zahl der Fälle</b>
<b>Abnorme Echogenität des Hodens</b>	6
<b>Erhöhte Vaskularisation des Hodens und/oder der Nebenhoden</b>	9
<b>Voluminöse Nebenhoden</b>	8
<b>Hydrozele</b>	3
<b>Normalbefund</b>	2

**Tabelle 7: Skrotale Ultraschalluntersuchungen**

Mittels Farbkodierter -Doppler- Sonographie wurden von Tarantino et al. (51) Untersuchungen an 12 Patienten (14-34 Jahre) mit serologisch gesicherter Mumpsdiagnose und symptomatischer Epididymo-Orchitis durchgeführt. Klinisch war die Hodenbeteiligung bei 11 Patienten unilateral, bei einem bilateral. Die Sensitivität für unilaterale und bilaterale Entzündungen des Hodens lagen beim Farbkodierten Doppler bei 100%. Die Untersuchungen der entzündeten Hoden mit B-Mode-Sonographie und Farbkodierter Dopplersonographie zeigte keine speziellen Muster für die verschiedenen Ursachen einer akuten skrotalen Entzündung, die sonographischen Untersuchungsergebnisse waren den in einer anderen Studie beschriebenen Ergebnissen bakterieller Epididymo-Orchitis ähnlich. Deswegen kann man zwar davon ausgehen, dass eine Entzündung durch den Farbkodierten Doppler nachgewiesen werden kann, um die

Diagnose Mumps-Epididymo-Orchitis zu stellen muss man jedoch auf serologische Testungen zurückgreifen.

Durch die Entzündung wird das Hodengewebe durch parenchymatöse Ödeme geschädigt, die zu Verstopfungen der Samenkanälchen und perivaskulärer Infiltration von Lymphozyten führen. Daraufhin kommt es durch den erhöhten Druck zur Nekrose der Samenkanälchen, was wiederum zu Hodenatrophie führen kann (49). Klinisch wird eine Atrophie durch eine Größenabnahme des Hodens definiert. Das ist in den meisten Fällen schwer zu quantifizieren, da eine minimale Reduktion nur durch den Patienten selbst oder den Vergleich beider Hoden belegt werden kann. Auf längere Sicht wird nach Epididymo-Orchitis in 30-50% eine Atrophie beobachtet (49). Oligospermie und Asthenozoospermie treten bei 7-13% auf, eine Sterilität hingegen ist sehr selten (44). Eine abnorme Spermatogenese, die sich in einer verringerten Anzahl von Spermien, abnormer Motilität und Morphologie äußert, kann bis zu 3 Monaten nach Genesung bei bis zur Hälfte der Patienten vorkommen (49).

Eine Studie (52) mit 298 Patienten zeigte, dass selbst 3 Jahre nach einer Mumpserkrankung bei 24% der Erwachsenen und 38% der Jugendlichen eine Spermienanomalie vorlag, die in ihrer Ausprägung mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelierte.

Es wurde angenommen, dass Mumpsorchitis ein Risikofaktor für Hodenkrebs darstellen könnte, vor allem beim Auftreten einer Hodenatrophie. Untersuchungen bei 5500 Hodenkrebsfällen zeigten aber nur in 24 Fällen eine dokumentierte Mumpserkrankung in der Vorgeschichte (0,5%). Das Intervall zwischen Mumpserkrankung und Ausbruch der Krebserkrankung betrug bei diesen Fällen in etwa 12 Jahre (50).

Ob es bei Mumpsorchitis auch zu Hormonstörungen kommt, ist weitgehend umstritten. Während Untersuchungen der Orchitis-Patienten einer Mumpsepidemie in Gran Canaria 2000-2001 (53) akute Hormonstörungen nachweisen, widerlegen andere Studien den Effekt der Erkrankung auf das endokrine System (49). In Gran Canaria kam es neben verminderten Werten von Testosteron und Inhibin B mit niedrigen oder normalen Werten von Gonadotropin in 35% der Fälle, in 11% der Fälle kam es zu atypischen Hormonmustern mit niedrigem freiem Testosteron und Inhibin B, einhergehend mit erhöhten Werten von LH und niedrigen oder normalen Werten von FSH.

### 3.2.3.2 Neurologische Komplikationen

Die Beteiligung des Zentralen Nervensystems ist bei Mumpsinfektionen häufig anzutreffen. Eine *Pleozytose des Liquors* zeigt sich bei ca. 50% der Mumps-Patienten, selbst wenn es keine weiteren Anzeichen für eine Meningitis gibt. Die *aseptische Meningitis* kommt bei etwa 10% der Personen mit einer Mumpsparotitis vor (44), jedoch zeigen nur 40-50% der Patienten mit Mumps-Meningitis auch eine Parotitis (44)(54). Hosseininasab et al. untersuchte im Südiran von Mai 2007 bis April 2008 insgesamt 65 Patienten mit aseptischer Meningitis, um die Ursache der Erkrankung herauszufinden. In 46,2% konnte man ein Virus nachweisen, in 36,7% (n=11) war eine Mumpsinfektion Auslöser der aseptischen Meningitis (55). In der Zeit, bevor es Impfungen gegen Mumps gab, war das Virus in Schweden die Ursache für jährlich etwa 1000 Fälle von Meningitis (56).

*Enzephalitis* ist sehr selten, das Vorkommen dieser Komplikation kann jedoch bleibende neurologische Schäden oder den Tod (1,4%) nach sich ziehen (44).

*Taubheit* ist zwar eine seltene, jedoch sehr bedeutsame Komplikation einer Mumpserkrankung. Die Inzidenz wurde bisher auf etwa 0,5 bis 5 pro 100.000 Mumpsvirusinfektionen geschätzt. Hashimoto et al. untersuchten in ihrer Studie über 2 Jahre lang Kinder unter 20 Jahren mit einer Mumpsinfektion auf einen möglichen Hörverlust. Anhand der Ergebnisse mit der Inzidenz von Taubheit in 7 von 7400 Fällen (~1/1000) kam man zum Schluss, dass Taubheit keinesfalls eine seltene Komplikation einer Mumpsinfektion darstellt. Die Taubheit war in allen Fällen unilateral, keiner der Patienten entwickelte eine Aseptische Meningitis (57).

In einer Studie wurden in einem Militärkrankenhaus 298 Soldaten mit Mumps audiometrisch und otologisch untersucht. Zu vorübergehender Taubheit im Hochfrequenz-Bereich kam es bei 4,1% der Patienten (58).

Kanra et al. kamen aufgrund ihrer Untersuchungen einer prospektive Studie zum Ergebnis, dass eine Mumpsmeningoenzephalitis ein höheres Risiko mit sich bringt, einen Hörverlust zu erleiden, als eine komplikationslose Mumpserkrankung. Es wird empfohlen, routinemäßig eine audiologische Testung bei einer Mumpserkrankung durchzuführen, da bei einigen Kindern mit mildem oder moderatem Hörverlusten erst durch audiologische Testungen eine Diagnose gestellt werden kann (59).

Eine Fall-kontrollierte Studie über die Ursachen von Hörverlusten wurde von Noorbakhsh (60) et al. in Teheran zwischen 2002 und 2003 durchgeführt. In allen Fällen von Hörverlust (n=95), wurden spezifische Serum-Antikörper (IgG und IgM) miteinander verglichen. Insgesamt wurde bei akuten Infektionen (IgM) in 8,7% der Fälle Mumps als auslösender Faktor gefunden und in 5,3% eine Rötelninfektion als Ursache festgestellt. Ein Hörverlust durch Mumps ist in den meisten Fällen einseitig, bei kongenitalen Röteln-Infektionen eher bilateral.

In Entwicklungsländern findet sich ein bilateraler Hörverlust bei etwa 1-2 Fällen pro 1000 Mumpserkrankungen. In etwa 39% der Fälle bleibt die Ätiologie unklar, man nimmt jedoch an, das CMV in 40% der unklaren Fällen der Auslöser ist (60).

### **3.2.4 Mumpssterblichkeit**

Todesfälle aufgrund einer Mumpserkrankung sind extrem selten und meistens durch eine Mumpsenzephalitis verursacht. In den USA wurden zwischen 1966-1971 durchschnittlich 2 Todesfälle pro 10.000 Mumpserkrankungen gemeldet. 38% der Todesfälle betraf Personen, die älter als 40 Jahre waren. In Großbritannien wurden 93 Todesfälle aufgrund einer Mumpserkrankung in der Periode zwischen 1962 und 1981 registriert (56).

### **3.2.5 Mumps in der Schwangerschaft**

Die hauptsächlichen Manifestationen einer Mumpserkrankung sind Parotitis, aseptische Meningitis und Oophoritis. Differentialdiagnostisch sollte man bei einer Parotitis auch eine Infektion mit anderen Viren (EBV, CMV, HHV-6, Parainfluenzaviren, Adenoviren, Enteroviren, Parvovirus B19, Lymphozytäres Choremeningitisvirus) in Betracht ziehen. Deswegen sollte bei V.a. Mumpsinfektion in der Schwangerschaft eine Sicherung der Diagnose mittels serologischen Nachweises von spezifischen IgM- und IgG-Antikörper erfolgen.

	<b>IgM-Antikörper</b>	<b>IgG-Antikörper</b>
<b>Zeitpunkt der 1. Nachweisbarkeit</b>	1-5 Tage nach Symptombeginn	7-10 Tage nach Symptombeginn
<b>Maximale Titer</b>	1-2 Wochen nach dem 1. Nachweis	
<b>Dauer der Nachweisbarkeit</b>	3-6 Monate	Lebenslang

**Tabelle 8: Nachweis von IgM- und IgG-AK bei Mumpsinfektionen (37)**

Dem Stand der Wissenschaft nach verlaufen Mumpserkrankungen in der Schwangerschaft nicht schwerer als außerhalb der Schwangerschaft (37). Die meisten vorhandenen Informationen über Mumps-assoziierte Komplikationen in der Schwangerschaft stammen von Fallberichten und Fallsammlungen, bei denen die klinische Diagnose Mumps nicht serologisch gesichert wurde. Dies trifft auch auf eine prospektive Studie aus dem Jahr 1966 zu, bei der im Vergleich zur Kontrollgruppe ein 2-fach erhöhtes Risiko für einen Schwangerschaftsverlust im 1. Trimenon beobachtet wurde. Es ist aber nicht auszuschließen, dass andere Virusinfektionen (CMV, Parovirus B<sub>19</sub>, etc.) den Schwangerschaftsverlust verursachten. Eine prospektive Studie von Enders et al. (61) verfolgte 62 Schwangere bis zum Zeitpunkt der Geburt und untersuchte Nabelschnurblutproben von 25 Kindern auf das Vorliegen von IgM-spezifischen Antikörpern. Die fetale Verlustrate betrug, bezogen auf das Gesamtkollektiv, 6,6%. 2 Aborte traten im 1. Trimenon auf. Insgesamt erscheint die beobachtete Frühgeburtenrate und Abortrate nach Mumpsinfektion in der Schwangerschaft nicht erhöht, was auch den Literaturangaben anderer Studien zu entsprechen scheint (37). Bei keinen Nabelschnurblutproben der 25 Kinder konnten IgM-spezifische Antikörper nachgewiesen werden, was gegen eine pränatale Mumpsinfektion spricht (61). Prospektive Studien

ergaben insgesamt keinen Hinweis für eine erhöhte kongenitale Defektrate nach Mumpsinfektion in der Schwangerschaft. Selten kommt es zu spätenintrauterin erworbenen Mumpsvirusinfektionen, die meist asymptomatisch verlaufen und nur in Einzelfällen sind Fälle von Thrombozytopenie und Respirationserkrankungen beim Neugeborenen beschrieben (37).

### **3.2.6 Diagnostik**

Wenn eine Parotitis während eines Mumps-Ausbruches auftritt, ist die Diagnose generell in den meisten Fällen eindeutig. Ist die Mumpsrate jedoch niedrig, so sollte man bei klinisch Mumps- ähnlichen Symptomen auch andere Ursachen in Betracht ziehen.

In Victoria (Australien) erfolgt eine Diagnose von Mumps und Röteln in den meisten Fällen durch klinische Symptome. Im Jahr 2001 wurden gemeldete Röteln und Mumpsfälle in Victoria genauer untersucht und nur 9% (7/74) der Mumpsfälle und 27% (32/118) der Rötelnfälle konnten durch das Labor bestätigt werden. Bei 16% der klinisch als Mumps diagnostizierten Fälle konnte serologisch das Epstein-Barr-Virus nachgewiesen werden. Dies unterstreicht die Wichtigkeit von laborbestätigten Diagnosen, von der vor allem in Zeiten geringer Anzahl von Virusinfektionen Gebrauch gemacht werden sollte (62).

Die Diagnose Mumps wird aber nach wie vor in den meisten Fällen nur durch die in der Anamnese erhobene Exposition mit dem Mumpsvirus, der Parotis-Schwellung und der allgemeinen körperlichen Symptome gestellt.

Eine sichere Diagnose kann bei gegebenem charakteristischen Bild durch spezifische IgM- und IgG-Antikörper mittels ELISA gestellt werden. In besonderen Fällen, wie z.B. bei einer ZNS Manifestation, sind ein RNA-Nachweis und die Virusanzucht aus Rachenabstrich, Speichel, Urin oder Biopsiematerial und Liquor möglich (46).

### **3.2.7 Therapie**

Es erfolgt ausschließlich eine symptomatische Therapie (z.B. Analgetika, Antipyretika) (46).

Einige Therapien wurden zur Behandlung einer Epididymo-Orchitis vorgeschlagen, um den tubulären Schaden zu reduzieren: Stilboestrol, Anti-inflammatorische Medikamente,

Steroide und Immunglobuline. Keiner der Behandlungsansätze zeigte eine signifikante Verbesserung des Krankheitsverlaufs und der Folgeschäden. Ku et al. verabreichte in einer prospektiven Studie über 7 Jahre einer Gruppe Interferon  $\alpha 2b$  s.c. für 7 Tage. In dieser Gruppe verschwanden die Symptome nach 2-3 Tagen, in der Kontrollgruppe erst nach 5-6 Tagen (50).

### 3.3 Röteln

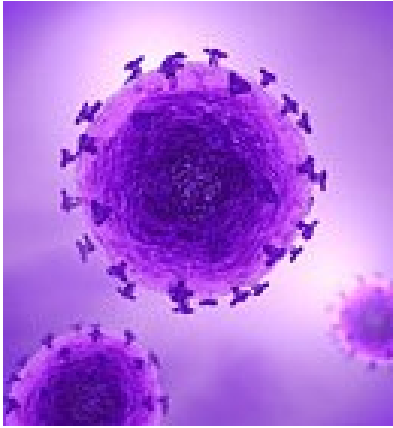


Abbildung 4: Rötelnvirus (143)

Synonyme: Ringelröteln, Rubeola, German measles

#### 3.3.1 Ätiologie und Pathogenese

Das Rötelnvirus ist ein genetisch stabiles RNA-Virus, aus der Familie der Togaviridae, das dem Genus Rubivirus zugeordnet wird. Das Strukturprotein E1 besitzt Hämagglutininfunktion und ist deshalb für die Infektion der Wirtszelle und für die Diagnostik von Bedeutung. Es existiert nur ein Serotyp und der Mensch ist der einzige natürliche Wirt dieses Virus. Übertragen wird das Rötelnvirus durch eine aerogene Tröpfcheninfektion, indem es in die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes eindringt, sich primär im lymphatischen Gewebe vermehrt und zu einer ausgeprägten Virämie führt. Im Fall einer Infektion in der Schwangerschaft besteht die Möglichkeit einer diaplazentaren Übertragung (63).

Als Primärinfektion (64) bezeichnet man eine Infektion mit natürlich vorkommendem Rötelnwildvirus. Von einer Reinfektion spricht man, wenn sich Personen erneut infizieren, die vorher bereits eine gewisse Immunität durch Impfung oder Primärinfektion erworben haben. In einer Studie, die Reinfektionen einer abgegrenzten militärischen Population untersuchte, wurde in der Gruppe der natürlich erworbenen Immunität ein Auftreten von nur 3,4% festgestellt, in der Gruppe der geimpften Personen ein Auftreten von 80%. Eine Reinfektion durch das Rötelnvirus ist nicht ungewöhnlich, das Auftreten bleibt jedoch subklinisch und kann nur durch Virusisolation von Rachenabstrichen oder einen erhöhten Antikörper-Titer festgestellt werden, was die Bestimmung der exakten Häufigkeit von Reinfektionen in Immunen Gruppen nicht möglich macht. Man weiß jedoch aus den heute verfügbaren Daten, dass Personen mit einem ausreichend hohen HI-Antikörper –Titer (Hämagglutinin-Inhibitor-Antikörper-Titer) von mehr als 1:64 vor Reinfektionen weitgehend geschützt sind.

### 3.3.2 Symptome und Klinischer Verlauf

Nach Kontakt mit dem Rötelvirus beträgt die Inkubationszeit etwa 14 bis 21 Tage. Eine Woche vor Ausbruch bis eine Woche nach dem Auftreten des Exanthems besteht Ansteckungsfähigkeit. Im Kindesalter verlaufen etwa 50% der Infektionen asymptomatisch. Kennzeichnend für eine Rötelnvirusinfektion ist ein kleinfleckiges makulöses oder makulopapulöses Exanthem, das im Gesicht beginnt und sich über den Körper sowie den Extremitäten ausbreitet. 1-3 Tage nach Ausbruch des Exanthems verschwindet es wieder. Neben dem charakteristischen Exanthem können auch weitere Symptome auftreten: Kopfschmerzen, subfebrile Temperaturen, Lymphknotenschwellungen, Konjunktivitis und ein leichter Katarrh der oberen Luftwege (63).

Um die Ursache eines Exanthems und Fieber in einer Population mit hoher Durchimpfungsrate zu finden, wurden in einer englischen Studie (65) zwischen 1996 und 1998 Kinder < 16 Jahre mit den angeführten Symptomen untersucht. Bei 48% der 195 Kinder konnte man zwar eine infektiöse Ursache feststellen, jedoch hatte keines der Kinder Masern oder Röteln. 4 Personen wurden für 2 Agenzien positiv getestet.

<b>Festgestellte Infektion</b>	<b>Anzahl (Prozent%)</b>
<b>Parvovirus B19</b>	34 (17%)
<b>Streptokokken Typ A</b>	30 (15%)
<b>HHV 6</b>	11 (6%)
<b>Enterovirus</b>	9 (5%)
<b>Adenovirus</b>	7 (4%)
<b>Streptokokken Typ C</b>	6 (3%)

Tabelle 9: Verschiedene Ursachen eines Exanthems in Verbindung mit Fieber (65)

### 3.3.3 Komplikationen

Je älter man zum Zeitpunkt der Infektion ist, desto schwerer kann sich der Krankheitsverlauf präsentieren. Seltene Komplikationen einer Rötelinfection sind

Arthritiden, Bronchitis, Otitis, Enzephalitis, Myo- und Perikarditis sowie Purpura und Hämorrhagien durch Thrombozytopenie (63).

### **3.3.4 Röteln in der Schwangerschaft**

Besonders gefürchtet ist eine Rötelninfektion in der Schwangerschaft. Eine diaplazentare Übertragung der Infektion kann schwere Schäden des Fetus verursachen (63).

Kommt es zu einer Röteln Infektion von ungeschützten Schwangeren, so besteht die Gefahr einer konnatalen Rötelninfektion (CRI) und in Abhängigkeit des Infektionszeitpunkts kann die CRI zu einer als konnatales Röteln Syndrom bezeichneten Embryopathie führen (CRS) (13). Man nimmt an, dass es durch die Infektion zu einer vaskulären Insuffizienz kommt, die für die kongenitalen Defekte verantwortlich ist. Eine Spätmanifestation der Rötelnkrankung ist der Schwangerschaftsdiabetes (66).

Die teratogene Eigenschaft einer Rötelninfektion in der Schwangerschaft wurde erstmals 1941 vom australischen Ophthalmologen Norman Gregg (Gregg-Syndrom: Defekte an Herz, Augen und Ohren (63)) entdeckt. Bei Verdacht auf eine Rötelninfektion sollten serologische Basisuntersuchungen (HHT, IgM-/IgG-EIA) und Zusatztests (IgG-Immunoblot- und Aviditätstest) erfolgen, um eine Infektion zu sichern und den Infektionszeitpunkt einzugrenzen.

In der Regel sind IgM-Antikörper nach etwa 3-6 Tage nach Beginn der Symptomatik, mit einem Maximum nach 7-10 Tagen, nachzuweisen, IgG-Antikörper ab etwa dem 7. Tag nach beginnender Symptomatik.

Eine Ausnahme stellt die Infektion einer Schwangeren mit diaplazentarer Übertragung auf den Fetus dar, denn in diesem Fall können hohe IgM-AK-Titer bis zum Zeitpunkt der Geburt bestehen. Das ist darauf zurückzuführen, dass das persistierende Rötelnvirus des fetalen Gewebes die mütterlichen Immunmechanismen konstant stimuliert. Da der Nachweis der IgM-AK im Normalfall nur von kurzer Dauer ist, weist das Auftreten der IgM-AK auf eine aktuelle oder kürzlich aufgetretene Rötelninfektion hin (64).

#### ***Antikörper bei CRS***

Finden sich bei Geburt oder im ersten Lebensmonat HI-AK, jedoch keine im 6. Lebensmonat, kann eine Kongenitale Rötelninfektion ausgeschlossen werden. In diesem Fall wurden lediglich mütterliche AK festgestellt. Eine Persistenz der AK über das 6. Lebensmonat hinaus weist auf eine kongenitale Infektion hin.

Auch der Nachweis von rötelnspezifischen IgM-Antikörpern im Nabelschnur-Serum liefert einen starken Hinweis auf eine kongenitale Infektion. Ein außergewöhnliche Menge an IgG und IgM Globulinen muss jedoch nicht immer mit einer kongenitalen Röteln-Infektion zusammenhängen und kann auch mit anderen kongenitalen Infektionen, wie Syphilis und CMV, assoziiert werden.

Wird im mütterlichen Blut zum Zeitpunkt der Geburt ein erhöhter Spiegel an IgM-AK nachgewiesen, so kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer diaplazentaren Infektion des Fetus ausgehen (64).

### 3.3.4.1 Transmissionsrate

Die Transmissionsrate von der Mutter auf den Fetus ist vor allem in den ersten 11 Schwangerschaftswochen hoch (>90%), fällt zwischen der 16. bis 28. SSW auf 30-40% ab und steigt am Ende der Schwangerschaft wieder auf 90% an. Der Schweregrad und die Häufigkeit einer Rötelnembryopathie hängen vom Infektionszeitpunkt in der Schwangerschaft ab. Das Vollbild einer ausgeprägten Rötelnembryopathie (*Herzmissbildungen, Augen- und Hördefekte, Dystrophie, Mikrozephalie, mentale Retardierung*) ist im Wesentlichen auf die ersten 11 Wochen beschränkt (37). Darüber hinaus können *thrombozytopenische Purpura, Hepatosplenomegalie, Enzephalitis, Hepatitis* und *Myokarditis* auftreten (63). Zwischen der 13. und 20. SSW entwickeln etwa 16-18% der Feten Einzelmanifestationen, wobei es sich überwiegend um Hördefekte handelt (37).

Eine Rötelnprimärinfektion kann in den ersten 4 Schwangerschaftsmonaten zu *Spontanabort, Frühgeburt* oder zum *CRS* führen. Die Gesamtletalität des CRS beträgt in etwa 15-20% (63).

### 3.3.5 CRS (Kongenitales Röteln-Syndrom)

Laborbestätigtes CRS = klinisch bestätigtes CRS bei einem Säugling oder Kleinkind, dass einen positiven Bluttest für das Rötelnspezifische IgM hat oder in dessen Rachen- oder Urinproben das Rötelnvirus nachgewiesen wird (21).

Klinisch wird das CRS durch folgende Kriterien bestätigt (21):

- Bei Vorkommen von mind. 2 der genannten Symptome:
  - Katarakt
  - Kongenitales Glaukom
  - Kongenitale kardiovaskuläre Malformation
  - Schwerhörigkeit
  - Pigmentöse Retinopathie
- Bei Vorkommen von mind. 1 der oben genannten Symptome und eines der Folgenden:
  - Purpura
  - Splenomegalie
  - Mikrozephalus
  - Mentale Retardierung
  - Meningoenzephalitis
  - Strahlendurchlässige Knochen

Zwischen Jänner 1999 und Dezember 2002 wurden in Brasilien während einer Rötelnepidemie 60 schwangere Frauen untersucht, die klinische Zeichen einer Rötelnkrankung zeigten und bei denen Röteln-spezifische Antikörper nachgewiesen wurden. 33 Patientinnen erkrankten vor der 12. Gestationswoche, 27 Patientinnen nach der 12. Gestationswoche. IgM- und IgG-Antikörper wurden in neonatalen Proben sowie in Proben der Säuglinge im 3. Lebensmonat mittels Immunoassay analysiert. Das Neugeborenen-Follow-up basierte auf CRS-assoziierte Defekte, Rötelnantikörpern, echokardialen Veränderungen, frühe akustisch evozierten Potentialen in der Hirnstammaudiometrie und ophthalmologischen Pathologien. 5 Fehlgeburten und 4 Fälle von IFT wurden in der Gruppe der Frauen beobachtet, die vor der 12. Gestationswoche Symptome gezeigt hatten. IgM-AK wurden bei 7 Säuglingen bei der Geburt und im 3. Lebensmonat nachgewiesen. Taubheit wurde in 3 Fällen beobachtet (2 bei Infektion zwischen 11. und 12. Gestationswoche, 1 bei Infektion <8. SSW), Pigmentöse Retinopathie in einem Fall. Ein Hydrozephalus wurde bei einem Neugeborenen diagnostiziert und ventrikuläre Septumdefekte bei 3 Kindern beobachtet. Ein weiteres Kind litt unter einem Vorhofseptum-Defekt und einer Aortenstenose. In 3 Fällen war die virale Analyse der Fruchtwasserproben positiv, jedoch zeigte keines der Neugeborenen Zeichen eines CRS, IgM-AK konnten in diesen Fällen nicht nachgewiesen werden. Geschah eine

Rötelninfektion nach der 12. Gestationswoche, wurden keine Hinweise auf eine fetale oder neonatale Rötelninfektion beobachtet (67).

Eine Follow-Up-Studie (68) von 50 durch Norman Mc Alister Gregg diagnostizierten Patienten zeigte eine erhöhte Prävalenz für Diabetes Typ II, Störungen der Schilddrüse, verfrühte Menopause (73% der betroffenen Frauen) und Osteoporose, mit einem signifikant höheren Anteil als in der allgemeinen Bevölkerung.

Man geht davon aus, dass in Deutschland die RE-Inzidenz derzeit bei 0,1 pro 100.000 Lebendgeburten liegt, rechnet jedoch auch mit einer hohen Dunkelziffer, da v.a. Hördefekte erst im Verlauf des 1. Jahres bemerkt und dann nicht unbedingt als Röteln bedingt erkannt werden (37).

### 3.3.5.1 Kardiologische Komplikationen

In einer retrospektiven Studie (69) wurden 75 Kinder mit Röteln-Embryopathie untersucht, die im Gesundheitszentrum von Vancouver im Zeitraum von 1964-1968 behandelt wurden (Tab. 10). 64 von 75 Kinder hatten kardiovaskuläre Malformationen, 37 hatten Manifestationen am Auge, 31 Kinder waren schwerhörig und 3 mental retardiert. Bei 93% der Mütter konnte in der Vorgeschichte ein Kontakt mit Röteln während des ersten Trimesters erhoben werden. In einem Fall zeigte sich das Röteln-Exanthem eine Woche vor Geburtstermin, das Neugeborene hatte zahlreiche schwere Defekte: Mikroenzephalus, kongenitaler Katarakt und Nystagmus, Taubheit und mentale Retardierung.

**Tabelle 10: Manifestationen der Rötelnembryopathie**

<b>Einfache und kombinierte Formen</b>	<b>Anzahl der Patienten (n=75)</b>
<b>Kardiovaskuläre Malformationen ohne zusätzliche Defekte</b>	27
<b>Ophthalmologische Malformationen ohne zusätzliche Defekte</b>	7
<b>Kardiovaskuläre, neurologische und ophthalmologische Defekte</b>	20
<b>Kardiovaskuläre und neurologische</b>	10

<b>Defekte</b>	
<b>Kardiovaskuläre und ophthalmologische Defekte</b>	7
<b>Neurologische und ophthalmologische Defekte</b>	4

In 64 Fällen konnte ein rein kardiovaskulärer Defekt festgestellt werden, davon zeigten 33 Kinder auch Kombinationen aus mehreren kardiovaskulären Malformationen. Insgesamt wurden bei den 64 Kindern 87 kardiovaskuläre Defekte beobachtet.

**Tabelle 11: Kardiovaskuläre Defekte**

<b>Kardiovaskuläre Defekte</b>	<b>Anzahl (n=64)</b>
<b>Persistierender Ductus Arteriosus</b>	36
<b>Ventrikelseptum-Defekt</b>	22
<b>Pulmonalklappenstenose</b>	17
<b>Periphere Pulmonalstenose</b>	4
<b>Vorhofseptum-Defekt</b>	3
<b>Aortenklappen-Stenose</b>	2
<b>Aortenisthmusstenose</b>	2
<b>Truncus arteriosus</b>	1
<b>Defekte gesamt</b>	87

### **3.3.5.2 Ophthalmologische Komplikationen**

Zwischen 1963 und 1965 gab es eine weltweite Röteln-Epidemie. Etwa 10 % der Schwangeren waren von der Infektionskrankheit betroffen und bei ca. 30% der Neugeborenen infizierter Mütter zeigten sich kongenitale Defekte. In einer britischen Studie (70) wurden 125 Fälle des Kongenitalen Röteln Syndroms anhand Daten einer Augenklinik über einem Zeitraum von 20 Jahre analysiert (Tab. 12): Die häufigsten Erkrankungen betrafen Manifestationen am Auge (78%), gefolgt von

Innenohrschwerhörigkeit (66%), das Herz betreffende Anomalitäten (58%) und mentaler Retardierung (42%). Multiorganerkrankungen waren typisch (88%). Die Erstdiagnose des Syndroms erfolgte durchschnittlich im Alter von 4-6 Jahren.

**Tabelle 12: Manifestationen am Auge**

<b>Manifestationen am Auge</b>	<b>Anteil (%)</b>
<b>Pigmentöse Retinopathie</b>	60%
<b>Katarakt</b>	27%
<b>Glaukom</b>	9%

Man nimmt an, dass etwa 2/3 der Neugeborenen mit kongenitalen Röteln zum Zeitpunkt der Geburt keine Anomalitäten zeigen, viele jedoch im Laufe der Zeit Symptome entwickeln können. Die Diagnose eines Kongenitalen Röteln Syndroms sollte bei Verdacht auf eine Rötelerkrankung oder mütterlicher Serokonversion in der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, ebenso wenn ein Neugeborenes klinische Symptome des Röteln-Syndroms zeigt. Außerdem sollte bei jeglicher Schwerhörigkeit, Retinitis oder Enzephalopathie unklarer Ätiologie an die Möglichkeit dieser Erkrankung gedacht werden.

### **3.3.5.3 Neurologische Komplikationen**

Eine iranische Fall-Kontroll-Studie (71) untersuchte 225 Kinder mit einer sensorineuronalen Schwerhörigkeit im Alter zwischen 1 und 4 Jahre, um die Ursache für die Erkrankung festzustellen. Indem Röteln-spezifische-Antikörper verglichen wurden, konnte man Rückschlüsse auf den auslösenden Faktor ziehen. In 12% der Fälle konnte eine Rötelnembryopathie als Auslöser für die Schwerhörigkeit evaluiert werden.

Eine weitere Studie aus Nigeria (72) untersuchte kindliche Schwerhörigkeit bei 267 Kindern. Insgesamt litten nur 9 Kinder (4%) aufgrund von kongenitalen Röteln unter Schwerhörigkeit.

Die oben angeführten Beispiele zeigen, dass in Ländern mit einer hohen Anzahl an Rötelninfektionen die Rate der Rötelnembryopathien ebenfalls sehr hoch ist. Die Angaben über das Ausmaß der Schwerhörigkeit variieren zwischen 4 und 12%, es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass die Dunkelziffer bei Weitem höher liegt.

### 3.3.6 Diagnose

Antikörper der IgG-Immunglobuline werden nach einer Primärinfektion, Reinfektion und Impfung gebildet. Im Gegensatz dazu werden AK der IgM-Immunglobuline nur nach Primärinfektion und Impfung gebildet, nicht jedoch bei einer Reinfektion oder Nachimpfung (64).

Infektionen mit Parvovirus B19 und Rötelninfektionen sind klinisch kaum zu unterscheiden, da Fieber und Ausschlag in beiden Fällen vorhanden sein kann. Schwangere Frauen mit Exposition zu Personen mit einem fraglichen Exanthem und schwangere Frauen, die ein fragliches Exanthem entwickeln, sollen deswegen auf beide Infektionen, Parvovirus B19 und Röteln, untersucht werden (73).

Normalerweise werden akute Infektionen durch den Nachweis von virusspezifischen IgM-Antikörpern (z.B. mittels ELISA) diagnostiziert. Dabei können jedoch falsch positive Befunde durch lang persistierendes IgM, polyklonale Stimulierung bzw. Kreuzreaktion mit anderen Viren (Parvovirus B19, EBV) oder Rheumafaktoren auftreten. Zur Sicherung der Diagnose können  $\mu$ -capture-assays zum IgM-Nachweis, die Testung der Avidität des Rötelnvirus-spezifischen IgG (niedrige Avidität zeigt eine akute Infektion an) und der Immunoblot zum Nachweis der Antikörper gegen die einzelnen Strukturproteine des Rötelnvirus beitragen (63).

Durch den Hämagglutinationshemmtest (HHT) oder der Hämolyse-in-Gel-Test (HIG) können akute Infektionen ebenfalls nachgewiesen werden. Als Standardmethode gilt der HHT, der sowohl virusspezifische IgM- als auch IgG-Antikörper nachweist.

Der Immunität wird durch den HHT (Immunität bei  $\geq 1:32$  anzunehmen) und/oder ELISA (anti-Rötelnvirus-IgG  $> 15$  IU/ml) bestimmt.

In seltenen Fällen kann man das Rötelnvirus aus Rachenspülflüssigkeit, Harn und anderen Sekreten in Zellkulturen isolieren. Dieser Vorgang ist jedoch sehr aufwendig und schwierig, kann jedoch insbesondere bei konnatalen Infektionen in Speziallabors durchgeführt werden (63).

Bei fraglicher oder gesicherter Rötelninfektion in der in der Schwangerschaft kann eine **pränatale Diagnostik** durchgeführt werden. Das Rötelnvirus kann mittels Zellkultur und PCR aus Chorion-Biopsiematerial oder Amnionflüssigkeit (pränatale Frühdiagnostik) nachgewiesen werden. Ab der 22. Schwangerschaftswoche ist zusätzlich die Untersuchung von Fetalblut (IgM-Test, PCR) möglich (63).

In Fall einer *Ausbruchssituation* erfolgt die laborgesicherte Diagnose durch den Nachweis von IgM im Speichel. Ein epidemiologisch gesicherter Rötelnfall ist definiert als Patient mit Fieber und generalisiertem Exanthem mit einem akuten Beginn sowie laborgesicherter Diagnose (22).

### **3.3.7 Therapie**

Eine spezifische kausale Therapie der Rötelnvirusinfektion existiert nicht. Es erfolgt eine symptomatische Therapie (63).

## **3.4 Die MMR-Impfung**

Die 3-fach Kombinationsimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) ist eine Lebendimpfung und im Gratiskinderimpfprogramm enthalten. Empfohlen wird die Gabe von 2 Dosen des MMR-Impfstoffs ab dem 11. Lebensmonat (Abb. 5). Die 2. Teilimpfung sollte so bald wie möglich, frühestens jedoch 4 Wochen nach der 1. Teilimpfung erfolgen(18). Würde die Impfung zu einem früheren Zeitpunkt erfolgen, so könnten gegebenenfalls noch vorhandene mütterliche Antikörper abgeschwächte Viren der Impfung neutralisieren, was die Schutzwirkung wiederum aufheben würde (3). So wurden in Bangladesch Kleinkinder im Alter von 6 Monaten mit einem Edmonston-Zagreb-Impfstoff geimpft und zeigten im Vergleich zu den mit 9 Monaten geimpften Kleinkindern eine deutlich niedrigere Serokonversionsrate (70% zu 95%) (74). Eine 2. Dosis ist empfohlen, da von einer Non-Responderrate von 5% nach der 1. Impfung ausgegangen werden muss (26).

In Österreich wird als Impfstoff gegen Masern, Mumps und Röteln derzeit **M-M-RvaxPRO**® eingesetzt (22).

11. Lebensmonat	12.Lebensmonat	2.Lebensjahr	2-15.Lebensjahr
<p style="text-align: center;"><b>MMR</b></p> <p style="text-align: center;"><b>2 Impfungen (Abstand mind. 4 Wochen)</b></p>			<p style="text-align: center;"><b>Nachholen der MMR-Impfung</b></p> <p>bei Kindern, die keine oder nur eine Impfung erhalten haben und fehlender Immunität</p>

Abbildung 5: Impfschema der MMR-Impfungen (18)

### *Erwachsenenimpfung*

Wurde keine Masernerkrankung durchgemacht oder sind nicht 2 MMR-Impfungen durchgeführt worden, so sollte die MMR-Impfung auch im Erwachsenenalter wegen eines möglichen schweren Verlaufs durchgeführt werden. Ebenfalls sollten Jugendliche und Erwachsene mit nur einer MMR-Impfung eine weitere nachholen. Die Geburtsjahrgänge 1966-1976 haben oft die damals übliche Impfung mit inaktiviertem Masernimpfstoff als Einzel- oder Kombinationsimpfung erhalten und sollten deswegen nachträglich auch zwei Dosen MMR-Impfstoff erhalten. Da in Europa derzeit eine sehr hohe Masernvirusaktivität festgestellt werden kann, ist die MMR-Impfung bis zu einem Alter von 45 Jahren im Moment über die Gesundheitsbehörden kostenfrei erhältlich.

Besonders wichtig ist ein ausreichender Impfschutz von Frauen, die im gebärfähigen Alter sind. Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte der Immunstatus noch einmal überprüft werden („get prepared for pregnancy“). Ein ausreichender Schutz gegen eine Rötelerkrankung ist bei einem HHT-Titer von 1:32 anzunehmen und sollte bei allen Frauen vor der Schwangerschaft bekannt sein (18).

### 3.4.1 Virusstämme von M-M-RvaxPRO®

Der frisch resuspendierte und lyophilisierte Impfstoff enthält (eine Dose 0,5ml):

<b>Masern-Virus<sup>1</sup> Enders' Edmonston-Stamm (attenuiert)... nicht weniger als <math>1 \times 10^3</math> TCID<sub>50</sub>*</b>
<b>Mumps-Virus<sup>1</sup> Jeryl Lynn<sup>TM</sup> (Level B) - Stamm (attenuiert)... nicht weniger als <math>12,5 \times 10^3</math> TCID<sub>50</sub>*</b>
<b>Röteln-Virus<sup>2</sup> Wistar RA 27/3 - Stamm (attenuiert) ... nicht weniger als <math>1 \times 10^3</math> TCID<sub>50</sub>*</b>

Abbildung 6: Virusstämme von M-M-RvaxPRO® (75)

(<sup>1</sup>) Produziert in Hühner-Embryo-Zellen

(<sup>2</sup>) Produziert in WI-38 humanen diploiden Lungen-Fibroblasten

\* 50% Infektiöse Dosis der Gewebe-Kultur

Der *Enders' Edmonston-Stamm* des Masern Virus wurde in einer humanen Nierenzell-Gewebekultur aus dem Blut eines Kindes (Edmonston) in der frühen Phase der Maserninfektion isoliert. Das Virus (10ml) wurde 1960 von Dr. John Enders (Children's Hospital of Harvard Medical School) an Merck weitergegeben. Der *Jeryl-Lynn-Stamm* des Mumps-Virus wurde von der Probe einer Rachenspülung im Jahr 1963 (Patient Jeryl Lynn) von Dr. M.R. Hilleman, Merck Research Laboratories, gesammelt. Der *Wistar RA 27/3-Stamm* des Röteln-Virus wurde 1964 von Dr. Stanley Plotkin aus einem Nieren-Explantat eines operativ abgetriebenen Fötus isoliert (75).

Eine offene randomisierte Studie untersuchte mögliche Unterschiede zwischen der subkutanen und intramuskulären Verabreichung von M-M-RvaxPro ®. Eine Gruppe (n=347) wurde der Impfstoff intramuskulär verabreicht, der anderen Gruppe (n=378) wurde der Impfstoff subcutan gespritzt. Die Immunogenität war in beiden Gruppen als

vergleichbar anzusehen (Masern: 94% i.m. zu 96% s.c.; Mumps und Röteln beide Gruppen 98%). Darüber hinaus gab es auch keinerlei Unterschiede in der Erträglichkeit der jeweiligen Verabreichungsweise (76).

### **3.4.2 Kontraindikationen**

Folgende Personen dürfen keine MMR-Impfung erhalten (18):

- Immunsupprimierte Personen
- Personen mit Fieber (<38°C)
- Personen, die bei einer früheren MMR-Impfung eine allergische Reaktion entwickelt haben
- Personen, die auf Impfstoffbestandteile allergisch reagieren (Gelatine oder Neomycin)
- Schwangere (eine Schwangerschaft ist ein Monat vor und ein Monat nach der Impfung zu vermeiden, eine versehentliche Rötelnimpfung stellt aber keine Indikation für einen Schwangerschafts-Abbruch dar)

### **3.4.3 Nebenwirkungen**

Der MMR-Impfstoff ist in der Regel gut verträglich, es können aber in den ersten Tagen nach der Impfung gelegentlich Lokal- und Allgemeinreaktionen auftreten, wie z.B. Rötung, Schwellung, Schmerzen an der Injektionsstelle, Temperaturerhöhung/Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen, Mattigkeit, Müdigkeit, Übelkeit, Schwellung der regionären Lymphknoten und Unwohlsein. Diese Symptome für die Dauer von 1 bis 3 Tagen sind generell Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff (18). Auch Symptome einer „Impfkrankheit“ (1 bis 3 Wochen nach der Impfung), wie z.B. leichte Parotisschwellung, ein masernähnliches Exanthem aber auch Arthralgien nach erfolgter MMR-Impfung sind als normale Impfreaktion zu betrachten. Sehr selten wurden Nebenwirkungen wie Durchfall, Erbrechen und Thrombozytopenie beobachtet (18).

## 4 Material und Methoden

In diesem Kapitel wird erläutert, welche Literatur in dieser Arbeit Verwendung fand und anhand welcher Kriterien die Materialien ausgewählt wurden.

Ein Einstieg in die Thematik erfolgte mittels Einlesen in fachspezifische Literatur und eingehender Internetrecherche. Anhand der ersten Erkenntnisse wurde anschließend in der Literaturlatenbank PubMed nach mit der Thematik zusammenhängenden Publikationen und Reviews gesucht. Verwendete Suchbegriffe waren „measles“, „mumps“ und „rubella“ in Verbindung mit „vaccine, vaccination, side effects, adverse events, pregnancy“, etc.

Die Information aus fachspezifischer Literatur, Websites verschiedener Institutionen (u.a. RKI, WHO, ECDC, BMG) und Reviews wurden für den methodischen Teil zusammengefasst. Sie bildet den Hintergrund der Thematik und beinhaltet u.a. Grundlegendes wie allgemeine Information über Impfungen, MMR-Impfungen im Speziellen sowie Epidemiologie, Komplikationen und Diagnostik der jeweiligen Erkrankung.

Den in den Reviews angegebenen Quellen spezieller Studien, zum Beispiel über allgemeine Komplikationen, Auswirkung der jeweiligen Infektion in der Schwangerschaft, Impfeffektivität sowie Impfkomplicationen, wurde in vielen Fällen nachgegangen. Zu den Kapiteln von Masern, Mumps und Röteln in der Schwangerschaft konnten nur sehr wenige Studien mit Zugangsberechtigung gefunden werden, weshalb die meisten Fakten und Zahlen aus der Zusammenfassung „Measles, mumps and rubella virus infection in pregnancy. Possible adverse effects on pregnant women, pregnancy outcome and the fetus“ übernommen wurden und durch einige andere Studien ergänzt wurden.

Für die meisten anderen gefundene Studien war die Zugangsberechtigung über die Bibliothek der Medizinischen Universität Graz gegeben, diese wurden auf Studienaufbau und Relevanz überprüft und fanden je nach Wertigkeit Einfluss in die vorliegende Arbeit.

Daten über Durchimpfungsraten der MMR-Impfung in Österreich wurden durch das BMG auf Anfrage hin freundlicherweise zur Verfügung gestellt. Österreichische Daten über das Auftreten von Krankheitsfällen und Krankheitsausbrüchen der letzten Jahre wurden vorwiegend aus den Veröffentlichungen des Virologischen Instituts der Medizinischen Universität Wien sowie vom Bundesministerium für Gesundheit und der WHO

übernommen. Europäische Surveillance-Daten stammen ausschließlich von den Veröffentlichungen des ECDC (EUVAC.NET).

## **5 Ergebnisse – Resultate**

Eine Schutzimpfung senkt in der Regel das Risiko, an Mumps, Masern oder Röteln zu erkranken. Durch das nationale Impfprogramm konnte die Anzahl der Erkrankungen und daraus resultierende Komplikationen drastisch gesenkt werden, wodurch eine aktuell greifbare Gefährdung nicht mehr gegeben ist. Dies hat zur Folge, dass mögliche Nebenwirkungen für viele Menschen an Bedeutung gewinnen und aufgrund von mangelnder oder falscher Information eine gewisse Impfskepsis bezüglich Nutzen und Risiko entsteht. In Österreich und vielen Ländern Europas (mit Ausnahme von Nordeuropa) sind die Durchimpfungsraten von MMR weitgehend ungenügend, die gleichbleibende Tendenz spiegelt sich in den Ausbrüchen der vergangenen Jahre wider. In den folgenden Kapiteln wird die geschilderte Problematik in Bezug auf Effektivität, Komplikationen, Durchimpfungsraten und epidemiologischer Situation in Österreich und Europa erörtert.

### **5.1 Effektivität von MMR-Impfungen**

Im Rahmen von verschiedenen Studien wurde u.a. die Effektivität hinsichtlich der Krankheitsvermeidung von 1 bzw. 2 MMR-Impfungen untersucht und durchschnittlich als hoch beurteilt. Die Effektivität gegen Masern liegt für eine Dosis bei etwa 92%, für 2 Dosen bei etwa 95% (die genaue Zusammensetzung des Impfstoffs wurde nicht angegeben). Für den Jeryl-Lynn-hältigen Impfstoff gegen Masern liegt die Effektivität einer Impfung bei etwa 65%, für 2 Impfungen bei 88%. Der Wistar 27/3 Rötelnimpfstoff war mit nur einer Dosis bis zu 95% effektiv, die hervorgerufenen immunologische Impfreaktion ähnelte der einer Wildvirusinfektion.

Die Effektivität einer Impfung ist der prozentuelle Anteil derjenigen, die durch eine Impfung tatsächlich geschützt waren und nicht erkrankten. Von 100% wird der prozentuelle Anteil der trotz einer Impfung erkrankten Personen abgezogen.

### **5.1.1 Effektivität gegen Masern**

Während eines großen Masernausbruchs auf der Insel Marshall Islands (Südpazifik, USA) wurde von Marin et al. (77) anhand der Maserninfektionsrate in den jeweiligen Haushalten die Effektivität der Masernimpfung bei Kindern zwischen dem 6. Lebensmonat bis zum 15. Lebensjahr untersucht. Personen mit unbekanntem Impfstatus wurden ausgeschlossen. 72 Haushalte wurden in die Studie mit einbezogen, durchschnittlich lebten 11 Personen in einem Haushalt mit einer durchschnittlichen Zahl von 5,5 gemeinsam in einem Wohnraum lebenden Personen. Die MMR Effektivität lag bei einer Dose bei 92% (95% Konfidenzintervall, 67%-98%), bei 2 verabreichten MMR Impfungen bei 95% (95% Konfidenzintervall, 82%-98%). Die exakte Zusammensetzung des Impfstoffes wurde nicht angeführt.

Während eines Masernausbruchs in Singapur 2004 in einer Volksschule mit 1.309 Schülern wurde von Ong et al. (78) in einer Kohortenstudie ebenfalls die Maserneffektivität evaluiert. Es wurden 9 Schüler mit Masern identifiziert, 8 davon mit serologischem Nachweis von IgM-Antikörpern. Die Neuerkrankungsrate lag in der Gruppe der einmal geimpften Kinder bei 1,2% und in der Gruppe der nicht geimpften Kinder bei 53,8%. Die Effektivität einer Dose des MMR Impfstoffes betrug somit 97,8%. Die genaue Zusammensetzung des Impfstoffes wurde nicht angegeben.

HIV infizierte Kinder, die keine hohe aktive antivirale Therapie erhalten (HAART), zeigen eine verminderte Immunantwort auf Masern-Impfungen und ein schnelleres Absinken der erworbenen Masern-Immunität nach Impfung (25).

### **5.1.2 Effektivität gegen Mumps**

In 1998/1999 kam es in einer Gruppe von Kindern einer religiösen Gemeinde im Nordosten von London zu einem Mumpsausbruch. Harling et al. (79) kamen in ihrer Fall-Kontroll-Studie zu dem Ergebnis, dass die Effektivität einer MMR Impfung (Jeryl-Lynn-Impfstamm) bei etwa 65% für 1 MMR Impfung und bei 88% für 2 erhaltene MMR Impfungen liegt.

Die Effektivität der MMR-Impfung gegen Mumps von 3 verschiedenen Impfstoff-Stämmen (Jeryl-Lynn, Urabe, Rubini) wurde in einer Kohortenstudie anhand

epidemiologischer Daten während Mumpsausbrüchen in 6 Kinderbetreuungscentren und einer Volksschule in Singapur von Ong et al. (80) untersucht. Demografische Daten (Geschlecht, Alter, ethnische Gruppe), klinische Symptome und Impfstatus (Datum und Ort der erhaltenen Impfung, Impfstoff-Typ) wurden eruiert. Die Neuerkrankungsrate in nichtgeimpften Gruppen wurde mit derjenigen innerhalb geimpfter Gruppen verglichen und die Effektivität der jeweiligen Impfstämme kalkuliert. Die Impfeffektivität des Jeryl-Lynn-Stamms war 80,7%, des Urabe-Stamms 54,4% und des Rubini-Stamms 55,3%. In Tab. 13 werden die angegebenen Zahlen versch. Autoren verglichen.

<b>Autor</b>	<b>Rubini-Impfstoff-Effektivität (95%KI)</b>	<b>Jeryl-Lynn-Impfstoff-Effektivität (95%KI)</b>	<b>Urabe-Impfstoff-Effektivität (95%KI)</b>
<b>Toscani et al.</b>	12,4% (-102%, 62%)	64,7% (10,6%, 86%)	75,8% (35,6%, 90%)
<b>Schlegel et al.</b>	-4% (-218%, 15%)	78% (64%, 82%)	87% (76%, 94%)
<b>Ong et al.</b>	-55,3% (-121,8%, 8,8%)	80,7% (57,8%, 90,8%)	54,4% (-16,2%, 81,7%)

**Tabelle 13: Effektivität der versch. Mumpsstämmen (81),(82)**

Eine italienische Studie (83) zeigte, dass die meisten Mumpserkrankungen bei geimpften Kindern mit bekanntem Impfstatus (87%) bei denjenigen auftraten, die eine MMR-Impfung mit dem Rubini-Impfstamm erhalten hatten (74%).

### **5.1.3 Effektivität gegen Röteln**

Die WHO führte im *Weekly epidemiological record* (84) eine randomisierte Studie aus Taiwan an, die die Effektivität von Rötelnimpfstoffen während eines Rötelnausbruchs untersuchte. Das Ergebnis zeigte eine 95 prozentige Effektivität des Rötelnvirusstamms RA 27/3.

Ein Doppel-blinder, Placebo-kontrollierter Vergleich eines monovalenten Röteln-Impfstoffs (HPV-77:DE-5 und RA 27/3) mit einem Kombinations-Impfstoff MMR wurde

von Lerman et al. (85) im Jahr 1981 in einer Studie mit 502 Kindern durchgeführt. Die Rötelnantikörperbildung war im Vergleich des monovalenten Impfstoffes mit RA 27/3 mit einer kombinierten MMR Impfung (Rötelnstamm: Ra 27/3) sehr ähnlich, im Fall von HPV-77:DE-5 konnte im Vergleich zur Kombinationsimpfung MMR (Rötelnstamm: HPV-77:DE-5) ein signifikant niedrigerer Antikörpertiter bei den monovalenten Impfungen (HPV77:DE-5) festgestellt werden. Insgesamt ähnelt die immunologische Reaktion der Impfung mit dem Ra 27/3-Stamm der einer natürlichen Röteln-Infektion.

#### **5.1.4 Immunitätsverlust nach Chemotherapie**

Untersuchungen (86) bei Kindern, die aufgrund einer akuten Leukämie eine Chemotherapie erhalten hatten, induzierte bei Kindern den Verlust protektiver Antikörper von Masern um 13%, von Mumps um 18% und Röteln um 21%.

In einer anderen Untersuchung wurde ein Mangel an Masernimmunität bei 25%, ein Mangel an Mumpsimmunität bei 28% und Rötelnimmunität bei 27% der Kinder beobachtet, die zuvor eine Chemotherapie erhalten hatten und bereits gegen MMR geimpft waren (87).

## **5.2 Komplikationen von MMR-Impfungen**

Als Ausdruck der normalen Auseinandersetzung des Organismus mit dem Impfstoff kann es innerhalb von 1 bis 3 Tagen zu normalen Lokal- oder Allgemeinreaktionen kommen. In der Regel sind diese von vorübergehender Natur und klingen rasch wieder ab (siehe 3.4.3). Selten tritt nach MMR- Impfungen in Verbindung mit Fieber bei Säuglingen und Kleinkindern ein Fieberkrampf auf. Allergische Reaktionen sind ebenfalls sehr selten und in der Regel durch allergische Reaktionen auf die im Impfstoff enthaltenen Begleitstoffe (Gelatine, Neomycin) verursacht, eine Allergie gegen Hühnereiweiß ist grundsätzlich keine Gegenanzeige gegen MMR-Impfungen. Über das Auftreten von thrombozytopenischer Purpura wurde nur in Einzelfällen berichtet. Eine amerikanische retrospektive Studie über 10 Jahre kam zu dem Ergebnis, dass etwa 1 Fall von aseptischer Meningitis auf 100.000 verabreichte Impfdosen mit dem Jeryl-Lynn-Stamm fällt (56). In Deutschland geht man davon aus, dass etwa 0,1 Fälle von aseptischer Meningitis pro 100.000 verabreichten Impfdosen durch den vom Mumps-Impfstamm „Jeryl Lynn“

abgeleiteten Impfvirus verursacht werden (56). In einer groß angelegten Studie konnte keine Korrelation zwischen Impfung (Jeryl-Lynn-Stamm) und aseptischer Meningitis gefunden werden. Das Risiko für Frauen, die während der Schwangerschaft geimpft werden, ein Kind mit CRS zur Welt zu bringen liegt nach allgemeinen Angaben bei etwa 0,2% (88). Eine große brasilianische Studie kam zur Schlussfolgerung, dass das CRS-Risiko trotz Impfung in der Schwangerschaft nicht erhöht ist. Nach Masernerkrankungen ist die Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis bei schwerer Immundefizienz nicht selten, in sehr wenigen Fällen weltweit (89) wurde diese Komplikation bei Personen mit Immundefizienz auch nach einer MMR-Impfung beobachtet. Die subakut sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist eine Masernspätfolge, die tödlich verläuft. Beweise für einen ursächlichen Zusammenhang mit der MMR-Impfung liegen aber nicht vor (89). Generell ist ein Rückgang von SSPE nach erfolgreichen Impfprogrammen zu beobachten. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen asthmatischen Erkrankungen und MMR-Impfungen ist nach derzeitigem Stand fraglich. Die vorliegenden Daten lassen weder einen ursächlichen Zusammenhang noch dessen Ausschluss zu. In einer Studie wurde als Zufallsergebnisse in einer kleinen Gruppe von geimpften Kindern unter 10 Jahren ein erhöhtes Risiko für Multiple Sklerose beobachtet. Es könnte sich in der Mehrzahl dieser Fälle auch um das zufällige Zusammentreffen von miteinander nicht kausal verbundenen Ereignissen handeln und bedarf noch weiteren präzisierten Studien.

Es kursieren zahlreiche Hypothesen und unbewiesene Behauptungen, die einen ursächlichen Zusammenhang zwischen MMR-Impfungen und einer bestimmten Krankheit postulieren. Diese Hypothesen hinsichtlich Verursachen und Begünstigung von Autismus, Leukämie, Diabetes mellitus Typ I, entzündlichen Darmerkrankungen oder gehäuften viralen und bakteriellen Infekten werden zwar gelegentlich vertreten und verbreitet, es gibt jedoch keine wissenschaftliche Hinweise, die einen solchen Zusammenhang beweisen. In Bezug auf virale und bakterielle Infekte beobachtete man im Gegenteil sogar einen kurzzeitig positiven Effekt der MMR-Impfung gegen Infektionen.

### **Häufigkeitsangaben in Anlehnung an die internationale Klassifikation (EMA)**

Sehr häufig:  $\geq 10\%$  ( $\geq 1/10$ )

Häufig:  $1-10\%$  ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Gelegentlich:  $0,1-1\%$  ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Selten:  $0,1\text{‰}-0,1\%$  ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1.000$ )

Sehr selten:  $< 0,1\text{‰}$  ( $< 1/10.000$ ) inkl. Einzelfälle

### 5.2.1 Fieberkrämpfe

Die Kohorten-Studie von Vestergaard et al. 2004 (90) untersuchte das Risiko eines Fieberkrampfes nach der Einführung der Routine-MMR- Impfung in Dänemark 1987. In die Studie wurden alle Kinder miteinbezogen, die zwischen 1992 und 1998 geboren wurden (n= 537.171). Der verabreichte MMR-Impfstoff enthielt den Moraten-Masernvirusstamm, Jeryl-Lynn-Mumpsvirusstamm sowie Wistar RA 27/3-Rötelnvirusstamm. Das Risiko für einen Fieberkrampf war signifikant höher in der Gruppe der geimpften Kindern (RR 1,10; 95% KI, 1,05% - 1,15%), wobei der Höhepunkt innerhalb der ersten 2 Wochen nach Verabreichung der Impfung erreicht wurde (RR 2,75; 95% KI, 2,55% - 2,97%). Danach wurden keine nennenswerten Unterschiede zur Gruppe der nichtgeimpften Kinder festgestellt. Kinder mit Fieberkrämpfen nach einer MMR-Impfung hatten zwar ein leicht erhöhtes Risiko für wiederkehrende Fieberkrämpfe, eine erhöhte Rate für Epilepsie (RR 0,70; 95% KI, 0,33% - 1,50%), verglichen mit Kindern, die zum Zeitpunkt ihres 1. Fieberkrampfes nicht geimpft waren, konnte jedoch ausgeschlossen werden.

### 5.2.2 Ei-Allergie

Die Verabreichung des MMR Impfstoffs an Kinder, die an einer Ei-Allergie leiden, wurde jahrelang diskutiert. Da der Lebendimpfstoff u.a. in Hühner-Embryo-Fibroblasten gezüchtet wird, befürchtete man eine potentielle anaphylaktische Reaktion. Zahlreiche Studien (91) beweisen jedoch, dass selbst Kinder mit einer schwerwiegenden Hypersensibilität ohne weiteres gegen MMR geimpft werden können. Bei insgesamt 1265 Kindern mit einer bewiesenen Ei-Allergie zeigten nur 2 Kinder (0,16%) eine anaphylaktische Reaktion. Die Daten der bisherigen Studien deuten darauf hin, dass bei etwa 99% der Ei-Allergiker ohne Risiko eine MMR Impfung durchgeführt werden kann. Anaphylaktische Reaktionen nach Verabreichung des MMR Impfstoffs wurden auch bei Personen ohne Ei-Allergie beobachtet. Diese Personen waren aber gegen andere Komponenten des Impfstoffs (z.B. Neomycin, Gelatine) allergisch.

### 5.2.3 Immunthrombozytopenie

Bertuola et al. 2010 (92) untersuchten die Assoziation der akuten Immunthrombozytopenie mit MMR-Impfungen von Kindern und Jugendlichen in einer Fall-Kontroll- Studie. Die Kombination der Impfstämme wurde nicht angeführt. Das Risiko für akute Immunthrombozytopenie wurde kalkuliert, basierend auf MMR Impfungen, die im Zeitraum von 6 Wochen vor einer Hospitalisierung durchgeführt wurden. Anhand der Daten wurden MMR Impfungen mit einem höheren Risiko für ITP assoziiert (OR 2,4; 95% KI, 1,2% - 4,7%).

In einer retrospektiven Studie von France et al. 2008 (93) wurde ebenfalls das Risiko für ITP aufgrund von MMR-Impfungen untersucht (n= 1.036.689). Die Zusammensetzung der einzelnen Impfstämme wurde nicht angeführt. Das Risiko einer ITP bedingt durch MMR-Impfungen wurde auf etwa 1 pro 40.000 verabreichte Impfungen geschätzt.

### 5.2.4 Aseptische Meningitis

Makela et al. (94) führten in Finnland eine retrospektiven Studie durch, um einen möglichen Zusammenhang zwischen MMR Impfungen und Enzephalitis, Aseptische Meningitis und Autismus zu untersuchen. Die Impfung mit MMR II (Enders'Edmonston, Jeryl-Lynn, Wistar Ra 27/3) war zu diesem Zeitpunkt der einzige Impfstoff in Finnland, den man Kindern in diesem Alter verabreichte. Die Studie, basierend auf der Verbindung der individuellen MMR-Impfdaten mit Krankenhausaufenthalten von 535.544 Kindern (1-7 Jahre), die im Zeitraum zwischen November 1982 und Juni 1986 geimpft wurden, schloss eine Assoziation zwischen MMR Impfungen und Enzephalitis, Aseptische Meningitis oder Autismus aus.

Eine Massenimpfungs-Kampagne mit MMR-Impfstoff, das ein Urabe-stämmiges Mumpsvakzin enthielt, wurde 1997 in Salvador (Brasilien) mit der Zielpopulation der 1 bis 11-Jährigen durchgeführt. Die Massenimpfungen hatten einen Ausbruch von aseptischer Meningitis zur Folge, der seinen Höhepunkt in der 3. Woche nach erfolgter Impfung zeigte. Verglichen mit dem allgemeinen Risiko, an einer aseptischen Meningitis zu erkranken, wurde das Risiko von Dourado et al. (95) anhand der epidemiologischen Daten dieses Meningitis-Ausbruchs auf 1 pro 14.000 verabreichte MMR Impfungen (Urabe-Stamm) geschätzt.

Ein analoges Design wurde von da Cunha et al. (96) verwendet: Daten einer Routine-Kontrolle von Massenimpfungsprogrammen in Mato Grosso (MT) und Mato Grosso do Sul (MS<sub>1</sub>), Brasilien, mit der Zielpopulation der 1 bis 11-Jährigen (MS<sub>1</sub>: ca. 580.587 Kinder, MT: ca. 473.718 Kinder) wurden analysiert. Der verabreichte MMR-Impfstoff enthielt den Leningrad-Zagreb-Mumpsstamm. Die Inzidenz der aseptischen Meningitis stieg in MS<sub>1</sub> signifikant höher 2 Wochen nach Verabreichung der Impfung (4 Fälle, RR<sub>(rate ratio)</sub> 5,6; 95% KI, 1,3% - 14,1%), der Höhepunkt war in der 3. Woche zu beobachten (16 Fälle, RR 22,5; 95% KI, 11,8% - 42,9%). Erst in der 6. Woche nach Verabreichung der MMR Impfung sank die Inzidenz wieder auf den allgemeinen durchschnittlichen Wert. In MT war ähnliches zu beobachten, ein signifikanter Anstieg zeigte sich ab der 3. Woche, erreichte die höchsten Werte in der 5. und 6. Woche, bevor sich die Inzidenz in Woche 9 nach der MMR-Impfung wieder normalisierte (Abb. 7).

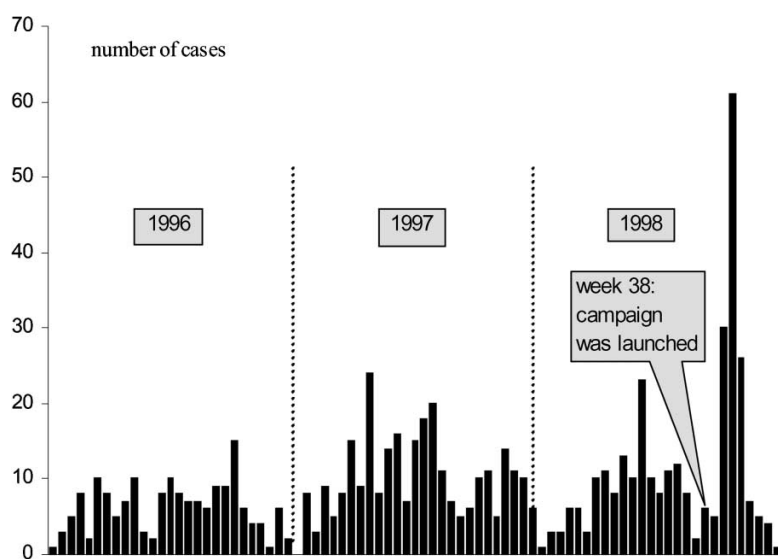


Abbildung 7: Anzahl der gemeldeten Fälle von aseptischer Meningitis in Mato Grosso (1996-1998) (96)

### 5.2.5 Impfung in der Schwangerschaft und CRS

Aufgrund der hohen Teratogenität des Rötelnvirus und des bei Impfungen verwendeten Lebendimpfstoffes ist die Rötelnimpfung bei Schwangeren kontraindiziert. Dennoch kann es passieren, dass eine unwissentlich Schwangere geimpft wird. Daten der verschiedenen Länder von Frauen, die trotz ihrer Schwangerschaft eine Impfung verabreicht bekamen, dokumentierten jedoch bisher keinen einzigen Fall von CRS. Massenimpfungen (88) in Argentinien, Brasilien, Costa Rica, Ecuador, El Salvador und Paraguay lieferten die

Möglichkeit, mögliche Auswirkungen der Rötelnimpfung auf unwissentlich schwangeren Frauen und ihre Kinder besser zu beobachten. Insgesamt wurden im Rahmen der Impfkampagne 39.542.253 Frauen in diesen Ländern geimpft. Davon waren 30.139 Frauen (0,07%) bereits schwanger oder wurden in weniger als einem Monat nach der Impfung schwanger. Anhand der serologischen Evaluierung wurden etwa 10% dieser Frauen (2894) zum Zeitpunkt der Impfung als anfällig eingestuft. Gemeint waren damit Frauen, deren Proben IgM positiv waren. Frauen, bei denen IgM und IgG negativ waren, wurden ebenfalls als anfällig eingestuft und die Abnahme einer zweiten Probe zur Untersuchung einer möglichen Serokonversion wurde empfohlen. 1980 dieser Schwangerschaften (68%) resultierten in einer Lebendgeburt, die restlichen Fälle konnte man einerseits nicht weiter verfolgen (24%) oder endeten mit Fehlgeburt und fetalem Tod (5%). Die Daten sollten immer mit der „natürlichen“ Fehlbildungsrate von ca. 3% bzw. spontanen Abortrate von 7-15% bewertet werden (37). Von den Lebendgeburten waren 3,5% der Säuglinge Röteln IgM-Antikörper positiv, aber keines der Kinder zeigte Symptome eines CRS.

Insgesamt konnte also anhand der ausgewerteten Daten kein einziger Fall von CRS aufgrund einer Rötelnimpfung festgestellt werden. Das maximale theoretische Risiko für CRS durch eine Rötelnimpfung liegt bei 0,2%, was geringer ist als das allgemeine Risiko für kongenitale Defekte (2-3% aller Schwangerschaften) und wesentlich geringer, als das über 20% liegende Risiko für CRS durch eine mütterliche Rötelninfektion in den ersten 20 Schwangerschaftswochen.

### **5.2.6 Impfung von Immunsuppremierten Personen**

Die meisten signifikanten primären Immundefekte von Kindern werden bereits vor der Verabreichung einer MMR Impfung entdeckt, dennoch kann es auch passieren, dass ein Immundefekt übersehen wird, wie das Beispiel eines 21-Monate alten Jungen zeigt: Ein anscheinend gesundes Kind, laut Anamnese ohne vorbestehende Immundefekte, klinischen Zeichen einer vorangegangenen Masernerkrankung oder Masernexposition, erkrankt etwa 8,5 Monate nach einer MMR-Impfung an einer Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis und stirbt an den Folgen dieser Erkrankung. Histopathologische Untersuchungen zeigten in der Nukleotidsequenz den gleichen Virusstamm, der bei der Impfung verwendet wurde und sich vom gängigen Wildvirusstamm unterschieden. Im Nachhinein konnte ein profunder Mangel an CD8-Zellen sowie Dysgammaglobulinämie festgestellt werden, was wiederum zeigt, dass nicht alle Immundefekte zu einem frühen Zeitpunkt diagnostiziert werden.

Nichtsdestotrotz sind Fälle, wie der des beschriebenen Jungen, sehr selten und sollten nicht an der Sinnhaftigkeit und Sicherheit der MMR-Impfung zweifeln lassen (35).

### **5.2.7 Asthma und Heuschnupfen**

Ein ungeklärter Anstieg der Prävalenz von allergischen Erkrankungen hat sich während der letzten Dekaden in der industrialisierten Welt abgezeichnet. In derselben Zeit kam es ebenfalls zu einem Anstieg von Massenimpfungen, was zu der Hypothese geführt hat, dass manche Impfstoffe das Risiko für allergische Erkrankungen erhöhen könnten.

In einer Kohorten-Studie (n= 29.238 Kinder, 1-11 Jahre) untersuchten McKeever 2004 et al. (97) u.a. den Zusammenhang zwischen MMR Impfungen und dem Auftreten allergischer Erkrankungen. Anhand der ausgewerteten Daten kalkulierte man die Hazard Ratio für den Zusammenhang zwischen MMR-Impfungen und Asthma auf 7,18 (95% KI, 2,95 – 17,49) und für die Assoziation zwischen MMR Impfungen und Ekzemen auf 10,4 (95% KI, 4,61 – 23,29).

In einer weiteren Kohortenstudie (n=167.240) von DeStefano et al. 2002 (98) konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen MMR Impfungen und Asthma gefunden werden. Das relative Risiko aufgrund einer MMR Impfung an Asthma zu erkranken lag bei 0,97 (95% KI, 0,91 – 1,04).

Eine Fall-Kontroll-Studie (n= 7.098) von Bremner et al. 2005 (99) analysierte mögliche Zusammenhänge zwischen MMR-Impfungen und Heuschnupfen, konnte jedoch keine Assoziation herstellen.

### **5.2.8 Multiple Sklerose**

Die Fall-Kontroll- Studie von Ahlgren et al. (100) untersuchte einen möglichen Zusammenhang zwischen MS und MMR-Impfungen. In die Studie wurden schwedische Kinder der Region Göteborg, die zwischen 1959 und 1986 geboren wurden, miteinbezogen (n= 206 MS-Fälle vs. 888 Kontroll-Fälle). Generell ließ sich kein statistischer Unterschied zwischen der geimpften und nichtgeimpften Gruppe feststellen (OR 1,13%; 95% KI, 0,62-2,5). In der Gruppe der geimpften Personen < 10 Jahre konnte jedoch ein erhöhtes Risiko für MS beobachtet werden (OR 2,46; 95% KI, 1,27 – 4,76). Da die Gruppe der geimpften Personen < 10 Jahre sehr klein war, ist dieses Ergebnis aufgrund zu geringer Evidenz nicht

aussagekräftig. Es handelt sich in diesem Fall um ein isoliertes Ergebnis, das man zufällig entdeckt hat. Zukünftige Studien können anhand eines speziell in diese Richtung untersuchenden Basisstudienmodells hoffentlich bald neue Erkenntnisse vorweisen.

### 5.2.9 Autismus

Eine Publikation im *Lancet* von 1998 (101) stellte einen Zusammenhang zwischen Masernimpfungen und Entwicklungsstörungen her, worauf es zu einer noch immer anhaltenden Kontroverse zwischen Impfkritikern und Impfbefürwortern gekommen ist. Inzwischen kann jedoch ausgeschlossen werden, dass es einen ursächlichen Zusammenhang zwischen MMR-Impfungen und Autismus gibt (32).

In einer retrospektiven Studie von Madsen et al. 2002 (102) wurde untersucht, ob MMR Impfungen Autismus begünstigen können. In die Studie wurden alle Kinder, die zwischen 1992 und 1998 geboren wurden, miteinbezogen (n=537.303). Madsen et al. verknüpften Impfdaten vom *National Board of Health* mit diagnostiziertem Autismus vom *Danish Psychiatric Central Register*. Der verabreichte MMR Impfstoff setzte sich aus folgenden Impfstoffstämmen zusammen: Moraten (Masern), Jeryl-Lynn (Mumps) und Wistar 27/3 (Röteln). Das relative Risiko für autistische Erkrankungen lag in der Gruppe der geimpften Kinder, verglichen mit der nichtgeimpften Gruppe, bei 0,92 (95% KI, 0,68 - 1,24), das relative Risiko für Erkrankungen aus dem autistischen Formenkreis lag bei 0,83 (95% KI, 0,65 – 1,07). Es konnte keine Assoziation zwischen Alter zum Zeitpunkt der Erkrankung, vergangener Zeit nach verabreichter Impfung oder Datum der Impfung und der Entwicklung autistischer Erkrankungen festgestellt werden.

In einer Fall-kontrollierten Studie (n= 5763) untersuchten Smeeth 2004 (103) die Assoziation von MMR-Impfstoffen mit dem Beginn von autistischen Erkrankungen oder tiefgreifenden Entwicklungsstörungen anhand von Daten der General Practice Research Database (United Kingdom). Die Schlussfolgerung der ausgewerteten Daten schloss eine Assoziation von MMR Impfstoffen mit autistischen Erkrankungen oder tiefgreifenden Entwicklungsstörungen aus.

Die unter „Aseptische Meningitis“ angeführte Studie von Makela et al. (94) konnte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Autismus und MMR-Impfung herstellen.

### **5.2.10 Leukämie**

In einer Fall-kontrollierten Studie (Fallgruppe= 323, Kontrollgruppe= 409) von Ma et al. 2005 (104) wurde u.a. ein möglicher Zusammenhang zwischen MMR Impfstoffen und Leukämie in der Kindheit untersucht. Die Analyse der Daten ergab keine Assoziation zwischen MMR Impfung und Leukämie oder ALL.

### **5.2.11 Diabetes Typ I**

In einer Kohortenstudie untersuchten Hviid et al. 2004 (105) die Entwicklung eines Typ I Diabetes im möglichen Zusammenhang mit MMR-Impfungen. In die Studie wurden alle dänischen Kinder, die zwischen 1990 und 2000 geboren wurden, miteinbezogen. Typ I Diabetes wurde im Follow-up bei 681 Kindern diagnostiziert. Die Rate Ratio für Kinder mit Diabetes Typ I, die mind. eine Dose des MMR Impfstoffs verabreicht bekommen hatten, lag im Vergleich zur Kontrollgruppe bei 1,14 (95% KI 0,9 – 1,45). Dieses Ergebnis schließt eine kausale Relation zwischen MMR Impfungen und Diabetes Typ I aus.

### **5.2.12 Entzündliche Darmerkrankungen**

In der Fall-Kontroll-Studie in den USA von Davis et al. 2001 (106) wurde anhand von Daten der *Vaccine Safety Datalink* evaluiert (n=155), ob MMR-Impfungen oder MV Impfungen das Risiko für chronisch entzündliche Erkrankungen erhöhen. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass MMR Impfungen keine Assoziation zu Mb.Crohn (OR 0,4; 95% KI, 0,08 – 2,0), Colitis Ulcerosa (OR 0,8; 95%KI, 0,18 – 3,56) oder generell allen entzündlichen Darmerkrankungen (OR 0,59; 95% KI, 0,21 – 1,69) zeigen.

### **5.2.13 Gehäufte virale und bakterielle Infekte**

Die Annahme, Multi-Antigen-Impfstoffe könnten das Immunsystem überfordern und vermehrt bakterielle und virale Infekte hervorrufen, wurde in einer Fall-Kontroll-Studie (n= 2025) von Stowe et al. 2009 (107) untersucht. Die Studie bestätigt, dass MMR Impfstoffe das Risiko invasiver bakterieller oder viraler Infekte in den ersten 90 Tagen nach verabreichter Impfung nicht erhöhen. Viel mehr beobachtete man einen kurzzeitig positiven Effekt der MMR Impfung gegen heterologe Infektionen.

## **5.3 Epidemiologische Situation**

### **5.3.1 Aktuelle Durchimpfungsraten und die daraus resultierende Epidemiologische Situation in Österreich**

In Österreich gibt es keine zuverlässigen Daten für die Durchimpfungsraten von Personen, die vor 1997 geboren wurden (22). Seit der Einführung des Impfkonzpts 1998 besteht eine verpflichtende Impfdokumentation für die Länder sowie eine verpflichtende Weiterleitung der Informationen an das BMGF, weshalb man Durchimpfungsraten nur für jene Geburtenjahrgänge berechnen kann, die seit der Einführung des Impfkonzpts geimpft wurden. Für die Geburtsjahrgänge ab 1985 existieren derzeit in elektronisch aufgearbeiteter Form auf Ebene einiger Bundesländer, für die Ermittlung der Durchimpfungsraten früherer Geburtenjahrgänge werden Befragungsergebnisse herangezogen (4).

In Österreich liegt laut BMG die Durchimpfungsrate bei Kindern- und Jugendlichen für die 1. MMR-Impfung bei 90%, für die 2. Teilimpfung jedoch weit unter 80% (Abb. 8, 9).

# Masernimpfung MMR 1

## Durchimpfungsraten pro Geburtsjahrgang

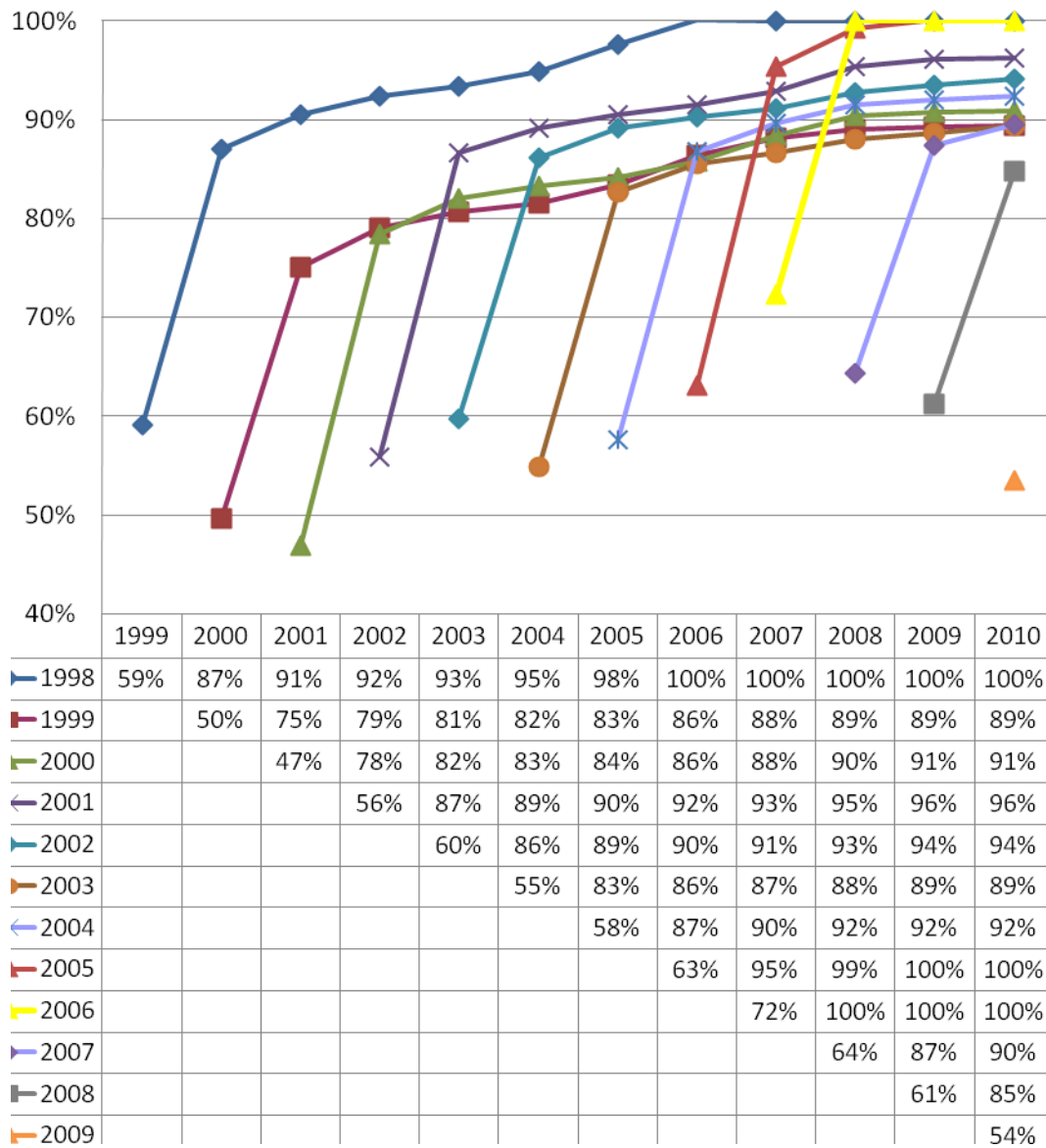


Abbildung 8: Durchimpfungsraten pro Geburtsjahrgang für die 1. MMR-Impfung (BMG)

# Masernimpfung MMR 2

## Durchimpfungsraten pro Geburtsjahrgang

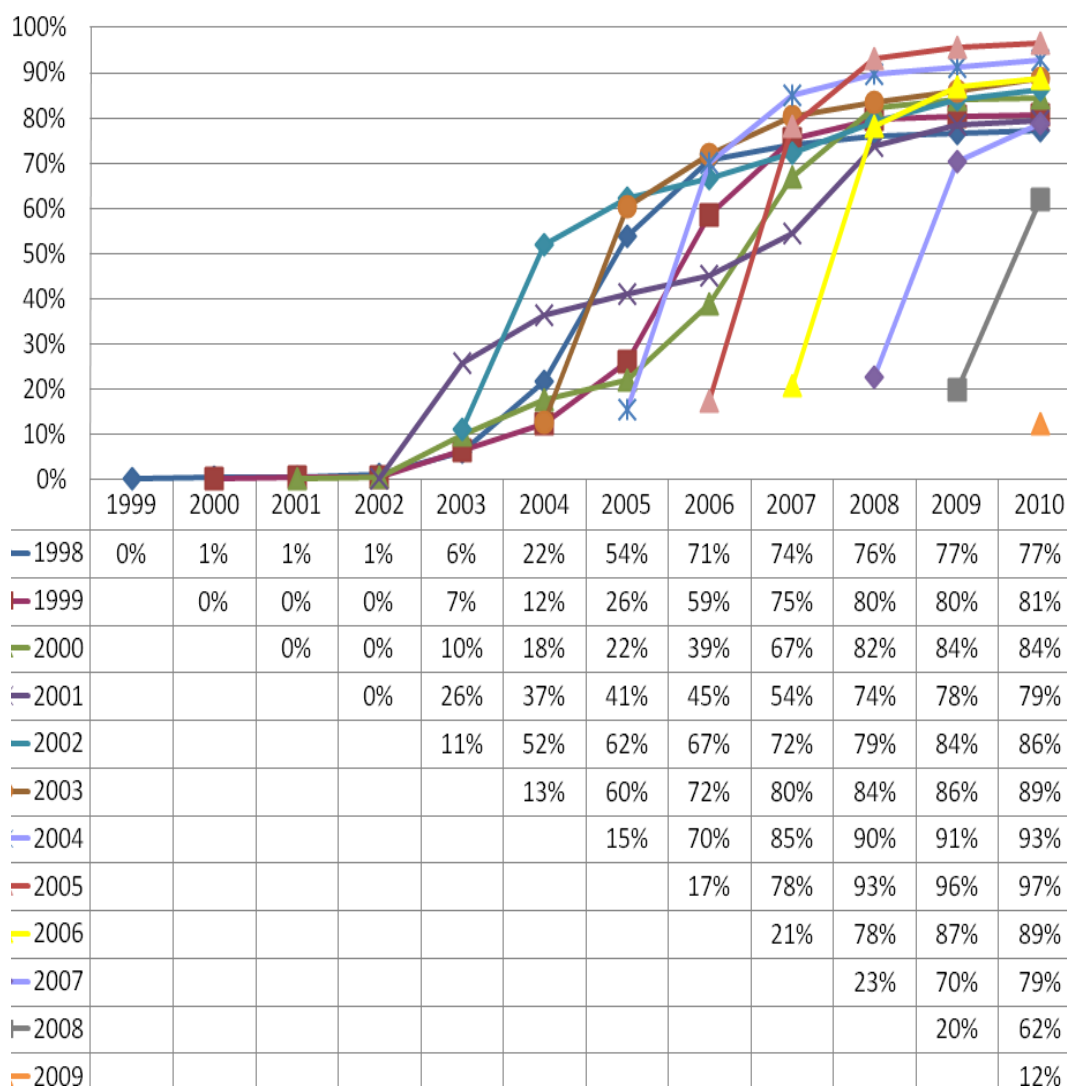


Abbildung 9: Durchimpfungsraten pro Geburtsjahrgang für die 2. MMR-Impfung (BMG)

### 5.3.1.1 Masern in Österreich

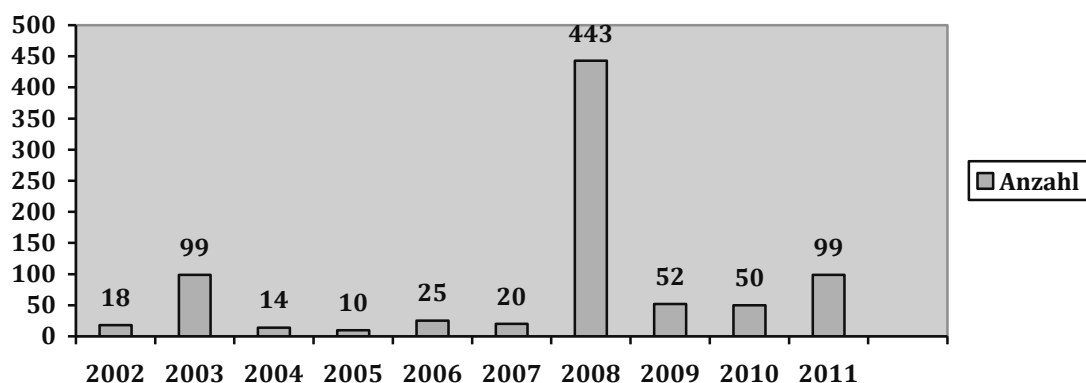
Die letzte große Epidemie mit vermeidbaren Todesfällen trat in den 90iger Jahren auf. Die Anzahl der damaligen Erkrankungen wird auf 28.000 bis 30.000 geschätzt. Als Folge der Epidemie erkrankten zwischen 1997 und 2007 insgesamt 16 Kinder an einer subakut sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE), die trotz Behandlung langsam tödlich verläuft (108).

Im Jahr 2008 kam es in Österreich zu einem großen Masernausbruch mit 443 Fällen (40). Eingeschleppt wurde das Virus aus der Schweiz. Anfang März 2008 besuchte eine anthroposophische Schülergruppe aus der Schweiz eine anthroposophische Schule in Salzburg. Während des Aufenthalts erkrankte ein Schweizer Schüler an Masern. Da beinahe keiner der Schüler durch eine Impfung geschützt war, konnte sich die Infektion rasch ausbreiten. Trotz rascher und umfangreicher Maßnahmen erfasste die Krankheitswelle beinahe alle Bundesländer. Am stärksten betroffen war Salzburg (241 Fälle), gefolgt von Oberösterreich (146 Fälle) und Wien (22 Fälle). Alleine 168 (37,9%) der 443 Fälle traten in der großteils ungeimpften anthroposophischen Gemeinschaft auf. Insgesamt erstreckte sich der Masernausbruch 2008 über einen Zeitraum von 6 Monate (40). Von den Masernvirus Infektionen waren überwiegend nicht geimpfte Personen betroffen: 344 der gemeldeten Fälle mit bekanntem Impfstatus (n=396) waren nicht geimpft (87%). 46 Masernfälle gab es in der Gruppe der einmal gegen Masern geimpften Personen (12%) und nur 6 in der Gruppe der zweimal Geimpften. Diese Daten beweisen eindeutig die Effektivität der MV, vor allem von 2 Impfungen (40). Insgesamt mussten 74 der mit MV infizierten Personen auf Grund eines schweren Krankheitsverlaufs oder Komplikationen hospitalisiert werden (16,4%). Dies entspricht weitgehend der publizierten Komplikationsrate von 20%. Die Tatsache, dass bei diesen Ausbrüchen besonders die Gruppe der 15 bis 30-Jährigen betroffen waren, weist auf die Notwendigkeit hin, Impflücken von Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu schließen und so dem erklärten WHO Ziel, die Masern in Europa zu eliminieren, ein Stückchen näher zu rücken (40).

Im Jahr 2009 wurden immerhin noch 52 Fälle dokumentiert (109). Auch 2010 und 2011 war mit 50 bzw. 99 Maserninfektionen die Masernvirusaktivität in Österreich weiterhin erhöht (108).

Masern ist seit 2002 eine meldepflichtige Erkrankung (40), was eine Kontrolle aufgetretenen Erkrankungen gewährleistet.

Abbildung 10: Masern in Österreich 2002-2011 (109)



### 5.3.1.2 Mumps in Ö

Obwohl Mumps in Österreich keine meldepflichtige Erkrankung ist, konnten durch das Virologische Institut Wien in Zusammenarbeit mit der AGES (Österreichische Agentur für Ernährung und Gesundheit) epidemiologische Daten des Mumps-Ausbruchs 2006 in Österreich erhoben werden (110). Seit den 80er Jahren war in Österreich keine so hohe Mumpsaktivität mehr beobachtet worden (111): Ab Mitte März 2006 wurden sporadische Fälle der Erkrankung dokumentiert, zu einem regelrechten Ausbruch kam es jedoch nach einer Osterparty in Kärnten, an der 400-500 junge Personen teilnahmen. Erst Ende September 2006 kam dieser Ausbruch wieder zum Erliegen. In dieser Zeit konnten 227 Erkrankungen erfasst werden, von denen 154 serologisch gesichert wurden (110).

Die meisten Infektionen wurden bei Personen im Alter von 15 bis 30 Jahren (83,3%) dokumentiert, wobei die Gruppe der 21 bis 25-Jährigen am häufigsten betroffen (42,8%) war. Männer erkrankten häufiger als Frauen. Bei 171 von 227 Personen konnte der Impfstatus erhoben werden (Tab. 14).

Tabelle 14: Impfstatus der erkrankten Personen, Mumpsausbruch 2006

Impfstatus	Anzahl	Prozent
Keine Impfung	82	48%
1 Impfung	68	40%
2 Impfungen	21	12%

Insgesamt beobachtete man in 36 Fällen eine Komplikation (36%), eine Hospitalisierung erfolgte bei 54 Erkrankten (24%). Bei 7 Patienten trat eine Meningitis auf, bei 21 eine Orchitis und bei 6 Personen konnte eine Pankreatitis festgestellt werden. Wie beim Masernvirus kann eine Mumpsvirus-Infektion umso schwerer und mit vermehrten Komplikationen verlaufen, je älter die betroffene Person zum Zeitpunkt der Erkrankung ist (110).

### **5.3.1.3 Rötelsituation in Ö**

Seit 2007 sind Röteln meldepflichtig und das Virologische Institut Wien fungiert wie bei Masern und Mumps als nationale Referenzzentrale (NRZ). Zwischen Februar 2007 und September 2008 wurden in Österreich nur 13 Labor-bestätigte Rötelnfälle bestätigt. Anfang 2009 konnte ein rapider Anstieg der Rötelnerkrankungen festgestellt werden, insgesamt betrug die Gesamtzahl in diesem Jahr 365.

Anteilmäßig war die Gruppe der 15 bis 19-Jährigen mit 44,7% am meisten betroffen, gefolgt von den 20 bis 24-Jährigen mit 32,4%. Insgesamt betrug der Frauenanteil 41,6%, der Großteil davon in den genannten Altersgruppen. Bedenklich ist, dass zum Zeitpunkt des Ausbruchs fast alle Frauen im geburtsfähigen Alter waren. Für eine ungeimpfte Schwangere endete eine Röteln Infektion in der 9. Schwangerschaftswoche mit einem Schwangerschaftsabbruch, da in dieser vulnerablen Phase der Organogenese das Risiko einer Rötelnembryopathie besonders hoch ist (112).

Bei 65% aller Erkrankten konnte der Impfstatus erhoben werden: Keiner der Betroffenen hatte 2 Impfdosen erhalten und nur etwa 10%, vorwiegend Frauen, waren einmal geimpft. Somit erkrankten vor allem Ungeimpfte und Personen, die über ihren Impfstatus keine Angaben machen konnten (90%).

Diese Daten weisen darauf hin, dass die Röteln nicht länger eine Kinderkrankheit sind, sondern in Österreich vor allem Adoleszente und junge Erwachsene an dieser Virusinfektion erkranken. Aufgrund der Gefährlichkeit einer Röteln Infektion von Schwangeren vor der 18. SSW, ist es besonders wichtig, die Bevölkerung auf die bestehenden Impflücken aufmerksam zu machen und zusätzlich neben den im österreichischen Impfplan vorgesehen Impfungen speziell in der Altersgruppe der 15 bis 35-Jährigen in Zukunft für einen ausreichenden Impfschutz zu sorgen (112).

Der Röteln ausbruch 2009 in Österreich war ein herber Rückschlag, war doch das erklärte Ziel der WHO in Europa Röteln bis zum Jahr 2010 zu eliminieren und konnatale

Rötelninfektionen zu verhindern (<1 Fall/100.000)(113). In Österreich glaubte man sich bis 2009 aufgrund der äußerst geringen Fallzahl (108) der letzten Jahre diesem Ziel bereits sehr nahe (Abb. 11).



Abbildung 11: Röteln-Fälle in Österreich 2007-2011 (112)

### 5.3.2 Globale Epidemiologische Situation

Masern und Röteln sind ein globales Problem: Abb. 12 zeigt die Anzahl der an die WHO gemeldeten Masernfälle im Verlauf seit 1980 und Rötelnfälle seit dem Jahr 2000.

Weltweit stellt eine Maserninfektion noch immer eine der Haupttodesursache kleiner Kinder dar, obwohl dies schon seit längerem durch eine Impfung zu vermeiden wäre (34). Im Jahr 2000 gab es geschätzte 535.000 Maserntodesfälle. 2010 waren es vergleichsweise weniger mit ca. 139.000 Todesfällen, die meisten davon Kinder unter 5 Jahren. Umgerechnet heißt das, dass immer noch durchschnittlich 380 Menschen pro Tag oder 15 Menschen pro Stunde an Masern versterben (34).

Die Anzahl der Maserntodesfälle konnte zwischen 1999 und 2005 durch gezielte Maßnahmen der WHO und Partnerorganisationen um etwa 60% gesenkt werden. Das würde im angegebenen Zeitraum etwa 7,5 Millionen verhinderte Maserntodesfälle bedeuten. Vor allem in der Pazifischen Region, in Afrika und der östlichen mediterranen

Region gelang eine starke Reduktion der Mortalität, was insbesondere durch die Erhöhung der Masern Durchimpfungsrate, einem effektiven Surveillance-System und einer verbesserten Gesundheitsversorgung erzielt werden konnte. Im Gegensatz zu Europa konnte in den USA (18) durch eine konsequente Impfstrategie bis zum Jahr 2000 auf dem gesamten Kontinent die Wildviruszirkulation unterbrochen werden (siehe Tab. 15).

Todesfälle auf europäischer Ebene sind im Wesentlichen seltener geworden (114).

**Tabelle 15: MMR in den USA 2005-2010 (21)**

<b>MMR in den USA – totale Anzahl an Fällen</b>						
<b>Erkrankung</b>	<b>2010</b>	<b>2009</b>	<b>2008</b>	<b>2007</b>	<b>2006</b>	<b>2005</b>
<b>Masern</b>	55	71	140	43	55	66
<b>Mumps</b>	2.402	1.991	454	800	6.584	314
<b>Röteln</b>	6	3	16	12	11	11
<b>CRS</b>	-	2	-	-	1	1

Röteln- Erkrankungen sind ebenfalls ein globales Phänomen. Zwischen 1963 und 1964 (115) gab es in Europa und Amerika extensive Röteln-Epidemien. In diesem Zeitraum kam es in den USA zu etwa 12,5 Millionen Röteln-Fälle, 11.000 fetalen Todesfällen und 20.000 CRS-Fällen. Rötelnimpfungen wurden 1969 routinemäßig in den Vereinigten Staaten (66) eingeführt, was zu konstant niedrigen Fall-Zahlen geführt hat. In den Jahren 2001- 2007 wurden weniger als 25 Fälle jährlich dokumentiert und 2005 wurde dem Amerikanischen Staat der Röteln-Endemie-Status anerkannt.

In der WHO sind Röteln- und CRS-Fälle durch die derzeitigen Surveillance-Systeme unvollkommen erfasst. Das Melden von Erkrankungsfällen in einer Region ist von der Anzahl der Mitgliedsstaaten mit Surveillance-Systemen, bzw. der Qualität dieser Systeme, abhängig. Wenn ein Land bei der Kontrolle und Prävention einer Infektionskrankheit Fortschritte erzielt, so verbessert sich auch die Kontrolle der Effektivität des Impfsystems und kann dazu führen, dass die Anzahl der gemeldeten Fälle steigen während sich die eigentliche Anzahl der Erkrankungen vermindert. Abb. 1 zeigt die Anzahl der weltweit an die WHO gemeldeten CRS-Fälle der letzten Jahre. Es muss von einer hohen Dunkelzifferrate ausgegangen werden.

Abbildung 12: CRS, Globaler Verlauf 2000-2010 (116)

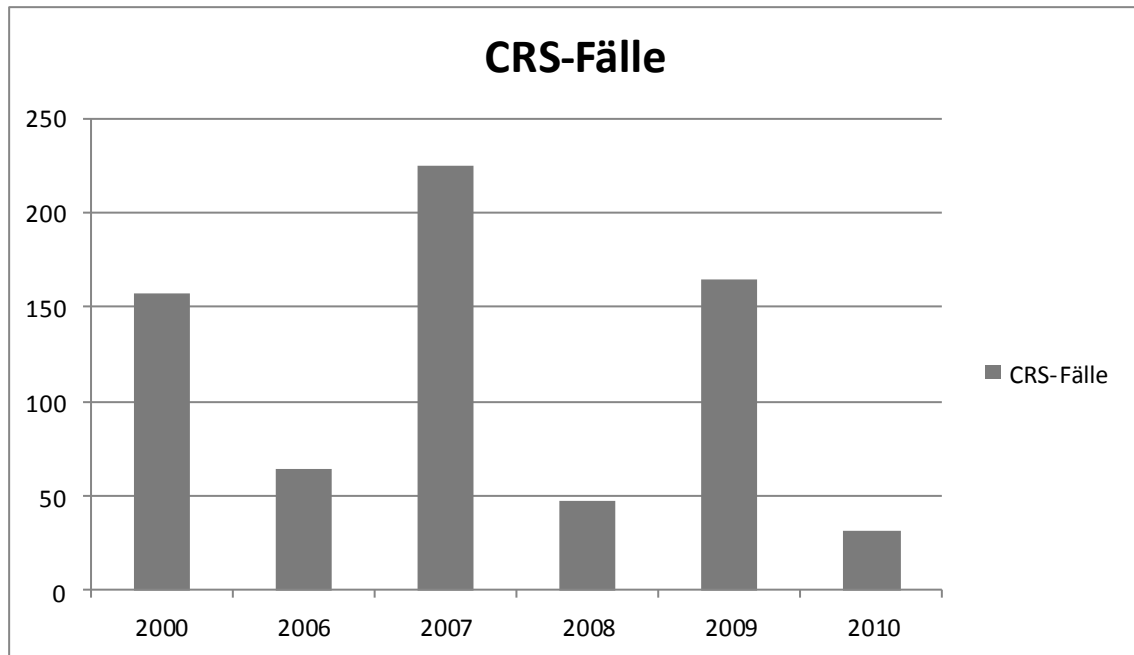
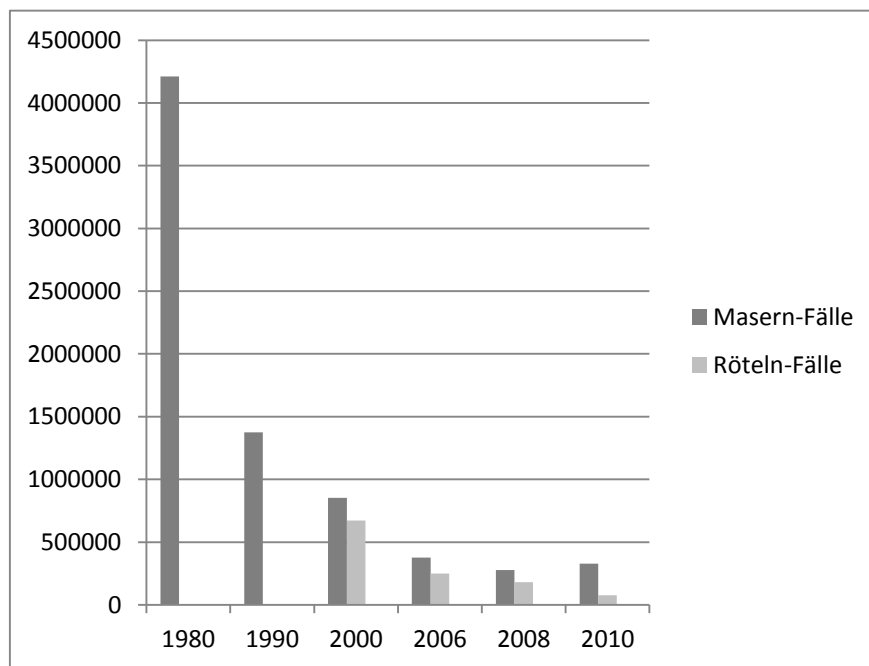


Abbildung 13: Masern und Röteln- Globaler Verlauf 1980-2010 (116)



Generell ist aus globaler Sicht ein Rückgang der Masernfälle zu beobachten. Die Anzahl der Rötelninfektionen scheint ebenfalls im Sinken zu sein, was zeigt, dass die Bemühungen der WHO, Masern und Röteln zu eliminieren, in die richtige Richtung gehen.

### **5.3.3 Epidemiologische Situation in Europa**

#### **5.3.3.1 Masern**

Das erklärte Ziel der WHO, zu dem sich 52 Mitgliedsstaaten der Europäischen Region verpflichtet hatten, war es, die Masern bis zum Jahr 2010 zu eliminieren. Um dieses Ziel zu erreichen, wäre eine 95%ige Durchimpfungsrate mit je 2 Impfdosen und eine Masern-Inzidenz von <1/1 Million Einwohner erforderlich. Dieses Ziel konnte nicht erreicht werden und wurde auf 2015 verschoben, Europa ist im Moment von diesem Ziel jedoch weit entfernt (13).

Im Jahr 2010 wurden von allen 32 am EUVAC.NET teilnehmenden Ländern Masern-Surveillance-Daten eingereicht. In allen Ländern besteht eine vorgeschriebene Meldepflicht. 31 Länder liefern Fall-basierte Daten, als einzige Ausnahme stellt Bulgarien aggregierte Daten zur Verfügung (117).

#### ***Epidemiologische Situation 2005***

Im Jahr 2005 (118) wurden in Europa 13.325 Masernfälle registriert, die von 32 Ländern gemeldet wurden. Die höchste Inzidenz wurde in Rumänien (25,49) und in der Türkei (8,48) beobachtet. Eine hohe Inzidenz (>1/100.000 Einwohner) wurde ebenfalls in Irland, Malta und Griechenland registriert. Insgesamt kam zu 4.862 Hospitalisierungen und 13 Menschen starben an den Komplikationen der Infektion. Von den 11 Todesopfern in Rumänien waren 7 Kinder weniger als ein Jahr alt, in Deutschland verstarb ein 14-jähriges Mädchen, ein weiterer Todesfall ereignete sich in der Türkei. Eine akute Enzephalitis entwickelte sich bei 4 Personen, es betraf 3 Rumänen unter 14 Jahre und eine 35-jährige Deutsche.

#### ***Epidemiologische Situation 2006***

2006 kam es bei unseren deutschen Nachbarn zu Masernausbrüchen in mehreren Bundesländern mit insgesamt 2281 Fällen, damit lagen sie im europäischen Spitzenfeld. Es waren vorwiegend ungeimpfte Personen im Alter von 5 bis 20 Jahren betroffen (60%), aber auch über 100 Säuglinge im 1.Lebensjahr, die selbst noch nicht durch eine Impfung geschützt werden konnten, erkrankten am MV. Für Kinder, die noch zu jung für eine Masernimpfung sind, spielt die Herdimmunität eine entscheidende Rolle, da die

Komplikationen in dieser Altersgruppe meist schwerwiegender verlaufen. Insgesamt kam es zu 263 stationären Behandlungen und folgenschweren Komplikationen wie 6 Enzephalitiden und einer Meningitis (114).

<b>Symptome/Komplikationen</b>	<b>Anzahl (Prozent); n=96</b>
<b>Pneumonie</b>	<b>52 (54%)</b>
<b>Respiratorische Insuffizienz</b>	<b>10 (10%)</b>
<b>Andere Respiratorische Erkrankungen</b>	<b>19 (20%)</b>
<b>Otitis Media</b>	<b>11 (11%)</b>
<b>Verweigerung der Nahrungsaufnahme</b>	<b>43 (45%)</b>
<b>Andere Gastrointestinale Symptome</b>	<b>27 (28%)</b>
<b>Geringe Flüssigkeitsaufnahme</b>	<b>3 (3%)</b>
<b>Krampfanfälle</b>	<b>7 (7%)</b>
<b>Andere neurologische Symptome</b>	<b>8 (8%)</b>
<b>Dermatologische Symptome</b>	<b>7 (7%)</b>

**Tabelle 16: Komplikationen beim Mumpsausbruch 2006 in Deutschland (119)**

Dasselbe Virus (Genotyp D6), wurden im Rahmen der 2006 in Deutschland veranstalteten Fußball-Weltmeisterschaft in viele weiteren Länder Europas verbreitet (114).

Insgesamt wurden im Jahr 2006 (120) 8.213 Masernerkrankungen in Europa gemeldet. Insgesamt kam es zu 4.202 Hospitalisierungen mit 6 Todesfällen und weitere 10 Personen entwickelten ein Enzephalitis. Masern wurde in allen 16 Fällen laborbestätigt. In Rumänien starben 3 Kinder an den Folgen einer Maserninfektion, 1 Kind war jünger als 1 Jahr, 2 Kinder waren in der Altersgruppe der 1 bis 4-Jährigen. In Deutschland starb ebenfalls ein Kind unter einem Jahr, sowie ein 2-jähriges Kind. Ein Todesfall ereignete sich in Großbritannien, wo ein 13-Jähriger verstarb. In 89% der Fälle konnte man den Impfstatus ermitteln: Insgesamt waren 77% der Personen, bei denen der Impfstatus bekannt war, nicht geimpft.

### ***Epidemiologische Situation 2007***

2007 (121) wurden in Europa 3.909 Masernfälle gemeldet, davon wurden 65% durch das Labor bestätigt und 24% nur anhand der klinischen Symptome gemeldet. Die höchste Inzidenz (>1/100.000 Einwohner) beobachtete man in der Schweiz, in Irland, in Rumänien und in Großbritannien. 80% der betroffenen Personen waren nicht geimpft, 10% waren zumindest 1 Mal geimpft, 2% hatten 2 Impfdosen erhalten und bei 0,2% war die Anzahl der erhaltenen Impfdosen nicht bekannt.

Es gab in diesem Jahr einen Todesfall in Italien, wo ein 10-jähriges Mädchen mit einem angeborenen Immundefekt an den Folgen der Maserninfektion verstarb. Weitere 7 Personen erkrankten an einer akuten Enzephalitis: 5 in der Schweiz, eine Person in Deutschland und eine in Großbritannien. 2 der betroffenen Kinder waren in der Altersgruppe der 5 bis 9-Jährigen, 1 Kind in der Gruppe der 10 bis 14-Jährigen, 2 waren zwischen 15 und 19 Jahre alt und 2 Personen waren älter als 20 Jahre.

### ***Epidemiologische Situation 2008***

Im darauffolgendem Jahr, 2008 (122), kam es zu 7.817 Masernerkrankungen, wobei die meisten Fälle aus 6 Ländern gemeldet wurden: 2008 wurden 26% der Fälle aus der Schweiz gemeldet und 21% aus Italien. Auch in Großbritannien, Deutschland, Frankreich und Österreich wurden verhältnismäßig viele Fälle gemeldet. Insgesamt wurden 47% der Fälle durch das Labor bestätigt und 40% der Erkrankungen nur anhand der klinischen Symptomatik gemeldet. Betroffen waren folgende Altersgruppen:

Altersgruppen	Prozent
Kleinkinder	4%
1-4	16%
5-19	53%
> 20	26%

**Tabelle 17: Altersverteilung der Masernerkrankungen in Europa 2008**

91% der Personen mit bekanntem Impfstatus (n= 7.036) waren nicht geimpft.

Insgesamt kam es zu 1.142 Hospitalisierungen mit einem Todesfall in Großbritannien, wo ein 17-Jähriger mit angeborenem Immundefekt an den Folgen einer Maserninfektion

verstarb. Weitere 8 Personen entwickelten eine Enzephalitis: Zu 4 Fällen kam es in Deutschland, zu 2 in Schweden und zu einem Fall jeweils in Italien und in Großbritannien.

### ***Epidemiologische Situation 2009***

Im Jahr 2009 (123) wurden im europäischen Raum 7.175 Fälle gemeldet, die Mehrheit davon aus Bulgarien (31%), Frankreich (22%) sowie Schweden, Großbritannien und Deutschland. 52% der Fälle wurden laborbestätigt, 24% der Fälle wurden anhand der klinischen Symptome angezeigt. Betroffen waren folgende Altersgruppen:

<b>Altersgruppe</b>	<b>Prozentueller Anteil</b>
<b>Kleinkinder</b>	<b>10%</b>
<b>1-4</b>	<b>22%</b>
<b>5-19</b>	<b>50</b>
<b>&gt; 20</b>	<b>18</b>

**Tabelle 18: Altersverteilung der Masernerkrankungen 2009**

Von 5.860 Personen (82%) war der Impfstatus bekannt, insgesamt waren 77% dieser Personen nicht geimpft. Es kam in diesem Jahr zu 2.819 Hospitalisierungen und 10 Todesfällen aufgrund von Masern. 7 Todesfälle ereigneten sich in Bulgarien, 2 in Frankreich und 1 in den Niederlanden. 6 verstarben aufgrund von pulmonalen Komplikationen und 4 in Folge einer akuten Enzephalitis. Von den Personen, die an Masern verstarben, waren 7 Personen nicht geimpft und 4 hatten zumindest eine Impfdosis erhalten.

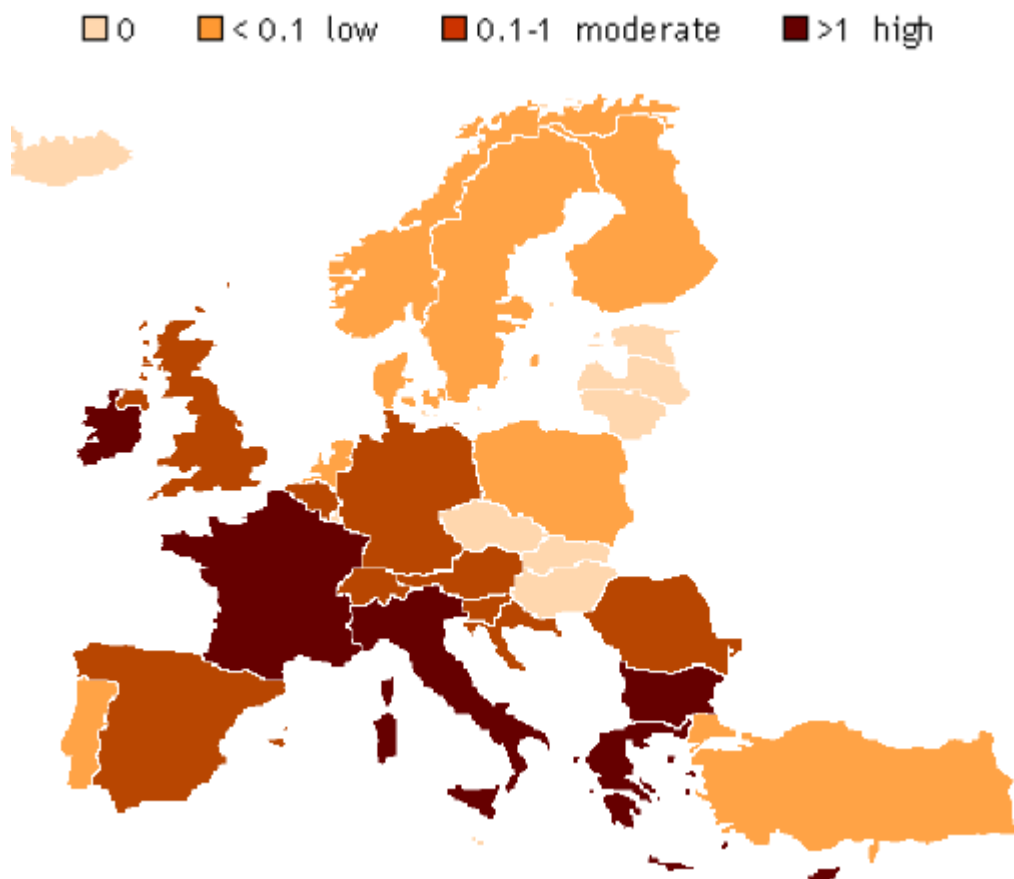
### ***Epidemiologische Situation 2010***

Im Jahr 2010 (117) gab es einen drastischen Anstieg um ungefähr das 4-Fache: In diesem Jahr wurden 30.367 Fälle von Maserninfektionen registriert. Zu dieser Steigerung kam es aufgrund der etwa 10-fach erhöhten Anzahl an Infektionen in Bulgarien aufgrund eines Masernausbruchs. Eine hohe Inzidenz wurde außerdem in Frankreich (17%), Deutschland sowie Italien beobachtet. Nur 19% der gesamten Erkrankungen wurden durch das Labor bestätigt. Folgende Altersgruppen waren betroffen:

Altersgruppe	Prozentueller Anteil
Kleinkinder	13% (3.976)
1-4	23% (6.900)
5-19	45% (13.682)
> 20	18% (5.794)

**Tabelle 19: Altersverteilung der Masernerkrankungen 2010**

Insgesamt mussten 21.877 Menschen wegen einer Maserninfektion stationär aufgenommen werden. 2010 starben 21 Personen an den Folgen einer Maserninfektion. Davon 18 in Bulgarien, 2 in Frankreich und 1 Person in Rumänien (117).



**Abbildung 13: Geographische Maserninzidenz in Europa 2010 (117)**

### ***Epidemiologische Situation 2011***

Im Jahr 2011 (124) kam es in 36 von 53 europäischen Staaten zu Masern-Ausbrüchen. Insgesamt wurden 26.074 Fälle dokumentiert, wobei im Oktober in Frankreich die höchste Zahl der Masernerkrankungen (ca. 14.000) gemeldet wurde. Insgesamt kam es zu 8 Todesfällen und 26 Enzephalitiden (18). In den meisten Fällen handelte es sich um Kinder oder junge Erwachsene, die zu diesem Zeitpunkt nicht ausreichend geimpft waren, oder deren Impfstatus nicht ermittelt werden konnte (124).

<b>Europäische Region der WHO (53 Mitgliedsstaaten)</b>		
	<b>Anzahl</b>	<b>Prozent</b>
<b>Gemeldete Fälle</b>	26.074	100,0
<b>Altersgruppen (Jahre)</b>		
< 1	2.343	9,0
1-4	4.181	16,0
5-9	3.013	11,6
10-14	3.410	13,1
15-19	3.700	14,2
≥ 20	9.182	35,2
<b>Unbekannt</b>	242	0,9
<b>Durchschnittliches Alter</b>	15	
<b>Impfstatus</b>		
<b>0 Dosen</b>	11.763	45,1
<b>1 Dosis</b>	1.936	7,4
<b>≥ 2 Dosen</b>	550	2,1
<b>Unbekannt</b>	11.825	45,4

Tabelle 20: Altersverteilung und Impfstatus der Masernerkrankungen in Europa 2011 (124)

### **5.3.3.2 Mumps**

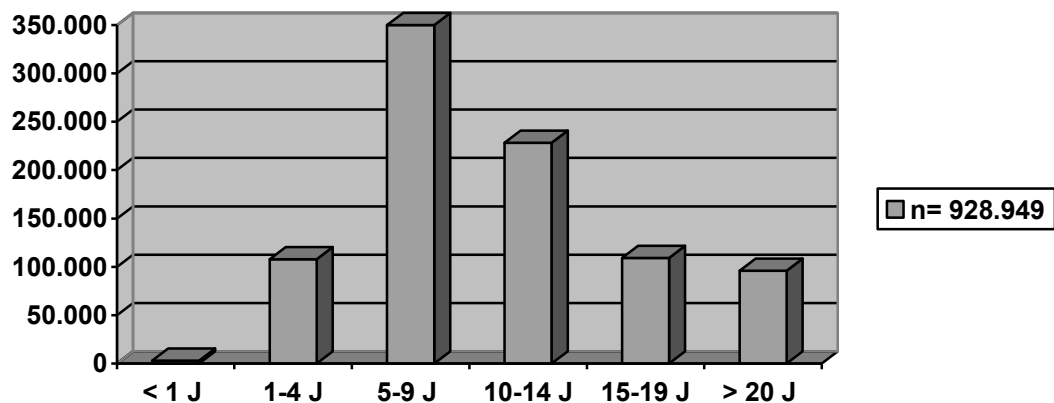
In Europa gibt es nicht in jedem Land ein verpflichtendes Meldesystem für Mumps, insgesamt haben zumindest 26 europäische Länder eine Anzeigepflicht für eine Mumpsinfektion. In Deutschland gibt es kein nationales System, nur 5 von 16 Bundesländer sind dazu verpflichtet, eine Meldung im Erkrankungsfall zu machen. In Österreich und der Türkei ist Mumps nicht anzeigepflichtig (125).

### ***Epidemiologische Situation 2000-2007***

Zwischen dem Jahr 2000 und 2007 (125) wurden von 25 Ländern mit obligatorischer Meldepflicht insgesamt 928.949 Mumps-Erkrankungen gemeldet. Die Mehrheit der Fälle kam aus Polen (42%) und Rumänien (32%). Andere Länder, die in den vergangenen Jahren eine hohe jährliche Inzidenzrate (Fälle/100.000 Einwohner) zeigten, waren im Jahr 2000 Litauen (125), Malta (85), Portugal (64) und Italien (66). 2001 war Lettland das Land mit der höchsten jährlichen Inzidenz (289). Im Jahr 2005 waren Island (29), Irland (26) und Großbritannien (77) Spitzenreiter. Im Jahr 2006 war Tschechien (50) Vorreiter und 2007 Bulgarien (69).

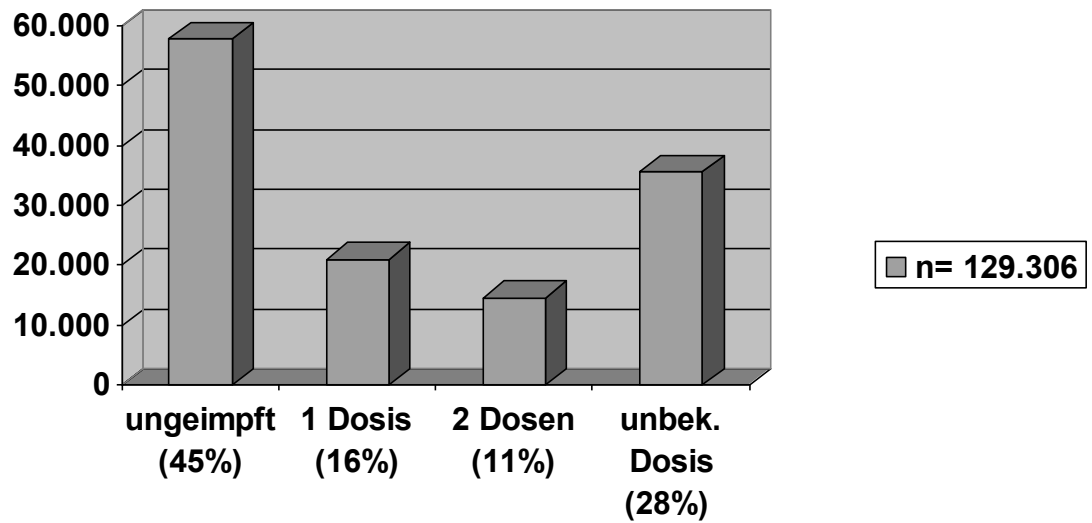
Am meisten war die Altersgruppe der 5 bis 9-Jährigen (39,1%) und 10 bis 14-Jährigen (25,5%) betroffen:

**Abbildung 14: Altersverteilung der Mumpserkrankungen, Europa 2000-2007 (125)**



Der Impfstatus war in 14% der Fälle bekannt (129.306):

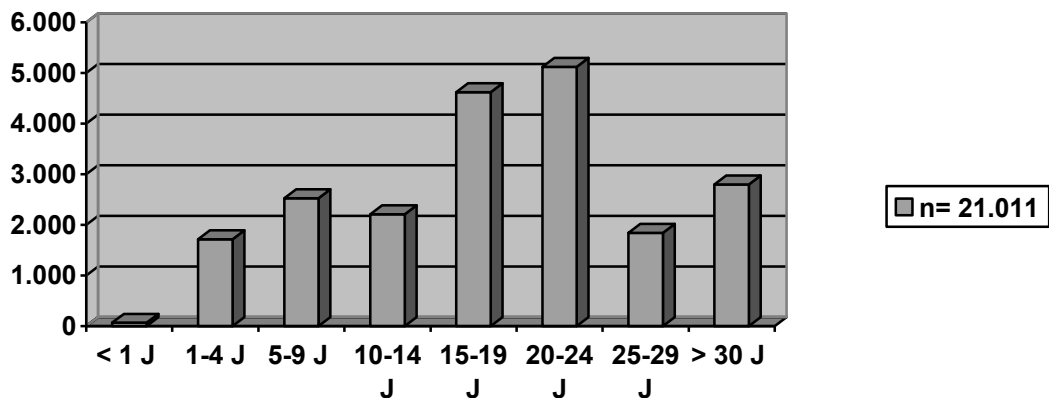
Abbildung 15: Impfstatus der an Mumps erkrankten Personen 2000-2007(125)



### Epidemiologische Situation 2009

Im Jahr 2009 (126) wurden von 26 Ländern 21.300 Mumpsfälle in Europa registriert. Die Länder mit der höchsten Inzidenz waren Irland (81,6/100.000), Bulgarien (14,6/100.000) und Großbritannien (14,2/100.000). Anteilsmäßig kamen die meisten Meldungen mit 41% aus Großbritannien und 17% aus Irland. Daten zur Altersverteilung waren in 99% zu ermitteln (21.011). Betroffen war vor allem die Gruppe der 15 bis 19-Jährigen (22%) und 20 bis 24-Jährigen (25%).

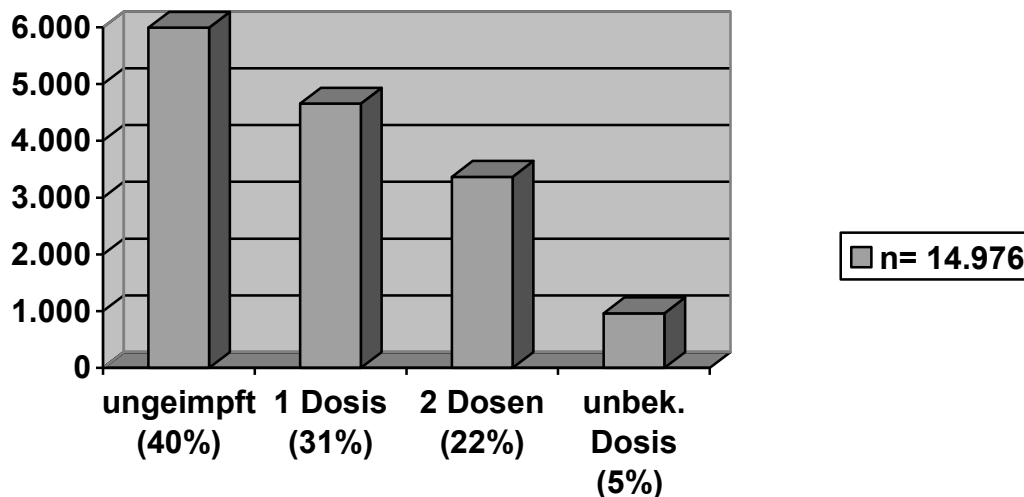
Abbildung 16: Altersverteilung der an Mumps erkrankten Personen 2009 (126)



Rumänien meldete sogar 57 Fälle in der Gruppe der 25 bis 34-Jährigen und 58 Fälle in der Altersgruppe der über 35-Jährigen.

Bei 70% (n=14.976) aller betroffenen Personen war der Impfstatus bekannt:

Abbildung 17: Impfstatus der an Mumps erkrankten Personen 2009 (126)



Insgesamt konnte ein Absinken der Zahlen beobachtet werden. War in 2006 noch eine allgemeine Inzidenz von 8,7/100.000 Einwohner zu beobachten, so war diese bis zum Jahr 2009 auf 3,2/100.000 Einwohner gesunken (127).

### 5.3.3.3 Röteln

Insgesamt haben 41 (91%) der meldenden 45 Mitgliedsstaaten der Europäischen Region der WHO eine bundesweite Röteln-Überwachung und 39 (87%) eine bundesweite CRS-Überwachung. Eine hochwertige Überwachung sowohl für Rötelninfektionen als auch für CRS wird benötigt, um den Fortschritt in Richtung der Eliminations- und Präventionsziele der Europäischen Region der WHO zu beobachten. Obwohl die Mehrheit der Mitgliedsstaaten derzeit eine Überwachung haben, gibt es noch immer Länder ohne etablierter landesweiten Überwachung für Röteln und/oder CRS (siehe Abb. 18). Ferner ist die Art der Überwachung von Belang, besonders der Mangel an Fall-basierten Daten für Röteln in mindestens 14 Ländern. Als weiterer Bestandteil der Überwachung ist es erforderlich, Maßnahmen zur Stärkung der Laborkapazitäten zu implementieren um sicherzustellen, dass 80% der gemeldeten Röteln-Fälle durch das Labor bestätigt sind (128). In Österreich sind Rötelnkrankungen meldepflichtig, nicht jedoch das Kongenitale Röteln-Syndrom.

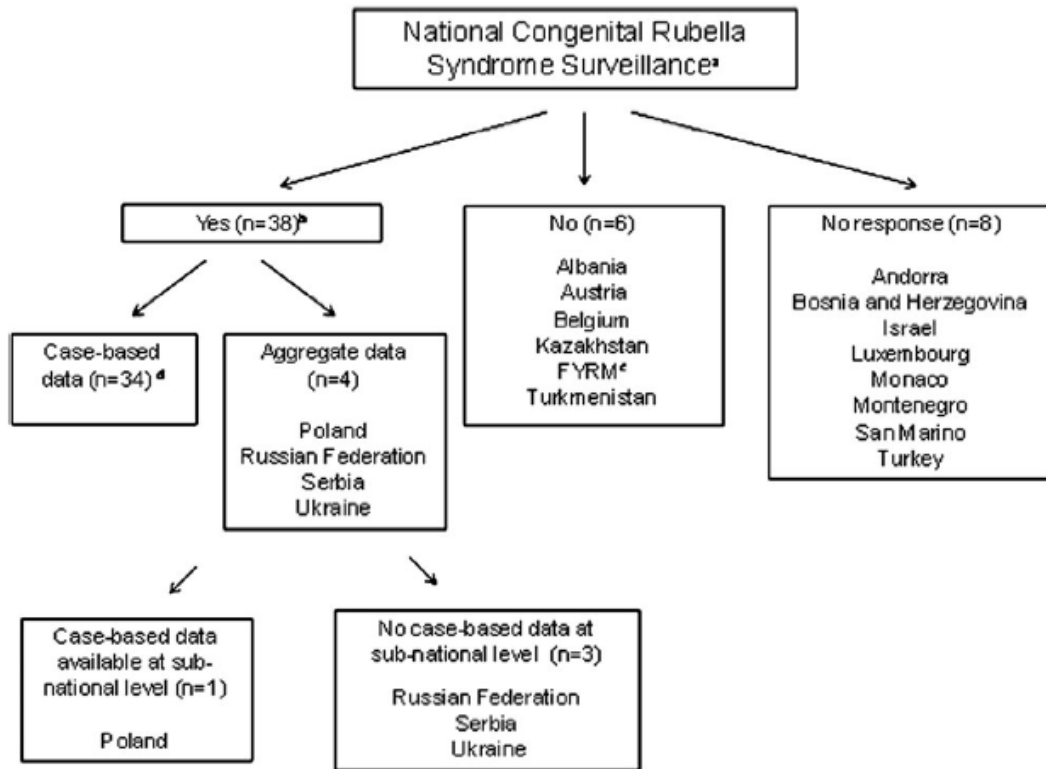


Abbildung 18: CRS-Surveillance in Europa (128)

### *Epidemiologische Situation 2000-2007*

Zwischen 2000 und 2007 (129) wurden in Europa insgesamt 504.990 Rötelerkrankungen von 23 Ländern gemeldet. Die meisten Fälle traten in Polen (47%) und Rumänien (40%) auf. Die höchste jährliche Anzahl an Rötelninfektionen wurde 2003 in Rumänien (548 Fälle/100.000 Einwohner) und im Jahr 2000 in Bulgarien (347 Fälle/100.000 Einwohner) beobachtet. Ein weiteres Land, das in dieser Zeit eine hohe Erkrankungsrate aufwies, war Lettland. In 99% der Fälle gab es genaue Angaben zur Altersverteilung:

Altersgruppen	Anzahl	Prozent
< 1	21.374	4%
1-4	68.360	14%
5-9	171.048	34%
10-14	148.234	30%
15-19	64.819	13%
>20	28.181	6%

Tabelle 21: Altersverteilung der Rötelninfektionen 2000-2007

2000 bis 2007 wurden 111 Fälle von CRS gemeldet. Bei 211 Frauen kam es zu einer Rötelninfektion während der Schwangerschaft: 169 Infektionen von Schwangeren gab es in Frankreich, 25 in Großbritannien, 10 in Italien, 4 in der Schweiz und 1 Fall jeweils in Norwegen, Spanien und Schweden.

In 15% aller Rötelnfälle zwischen 2000 und 2007 konnte der Impfstatus ermittelt werden:

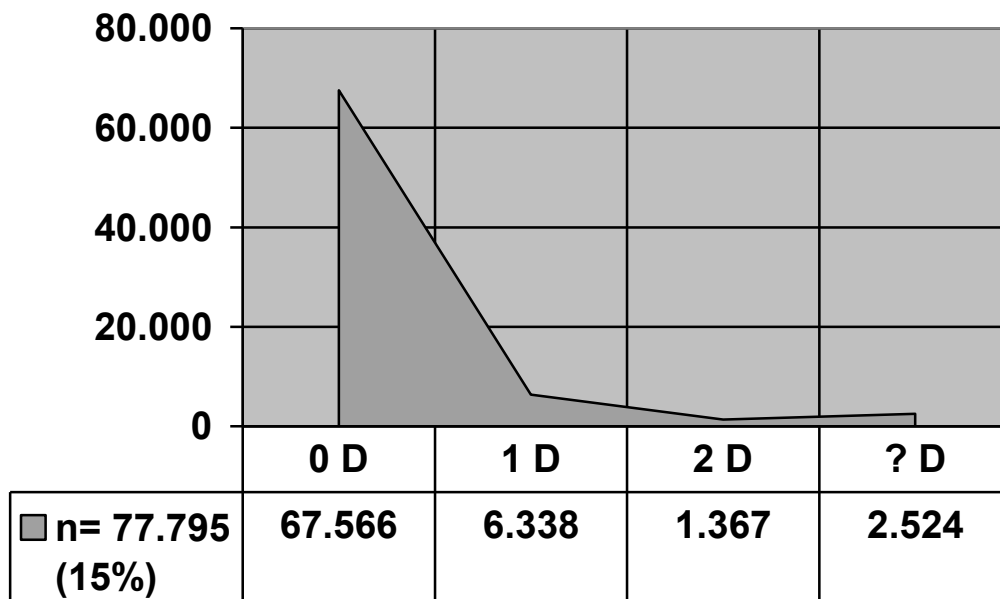


Tabelle 22: Impfstatus der an Röteln erkrankten Personen 2000-2007

### *Epidemiologische Situation 2008*

Im Jahr 2008 (130) wurden insgesamt 21.475 Röteln-Fälle von 28 Ländern gemeldet. Die meisten Fälle (98%) wurden von 3 Ländern berichtet: Polen (61%), Italien (29%) und Rumänien (8%). Von allen Fällen wurden 317 Erkrankungen (1,5%) durch das Labor bestätigt, 243 Fälle waren epidemiologisch verbunden und die restlichen Fälle wurden nur anhand der klinischen Symptome gemeldet. Keine der Erkrankungen in Italien und Rumänien und nur 0,01% der Fälle in Polen wurden durch das Labor bestätigt. Eine der Schlüsselstrategien um Röteln in Europa zu eliminieren, ist jedoch das Surveillance-System zu verstärken und rigorose Untersuchungen und Bestätigungen durch das Labor bei Verdacht auf eine Rötelninfektion durchzuführen. Daten zur Altersverteilung gab es in 99,6% der Fälle (21.399):

Altersgruppen	Anzahl	Prozent
< 1	1.165	5,4%
1-4	2.036	9,5%
5-9	5.050	23,6%
10-14	4.429	20,7%
15-19	4.832	22,6%
> 20	3.877	18,1%

**Tabelle 23: Altersverteilung der Rötelninfektionen 2008**

Der Impfstatus war in 16.300 (76%) aller gemeldeten Rötelnfälle bekannt. 13.387 (82%) waren nicht geimpft, 2.586 (16%) waren mit einer Dosis geimpft, 168 (1%) waren mit 2 Dosen geimpft und bei 159 (1%) Personen war die Anzahl der Impfdosen unbekannt.

#### ***Epidemiologische Situation 2009***

Im Jahr 2009 (131) gab es 8.640 Rötelnkrankungen, die von 26 Ländern gemeldet wurden. Die Mehrheit der Fälle (95%) wurde von 2 Ländern gemeldet: Polen (88%) und Rumänien (7%). Daten zur Altersverteilung gab es in 99,7% der Fälle (8.612):

Altersgruppen	Anzahl	Prozent
< 1	697	8%
1-4	1.624	19%
5-9	2.945	34%
10-14	1.418	16%
15-19	1.308	15%
> 20	620	7%

**Tabelle 24: Altersverteilung der Rötelninfektionen 2009**

Der Impfstatus war in 7.031 (81%) aller gemeldeten Rötelnfälle bekannt. 3.967 (57%) waren nicht geimpft, 2.897 (41%) waren mit einer Dosis geimpft, 125 (2%) waren mit 2 Dosen geimpft und bei 33 (0,5%) Personen war die Anzahl der Impfdosen unbekannt.

### ***Epidemiologische Situation 2010***

Im Jahr 2010 (132) wurden 4.693 Rötelnfälle von 28 Ländern gemeldet. Die Mehrheit der Fälle wurden in Polen (89%) und Rumänien (6%) berichtet. In 2 Fällen kam es zu einer Rötelninfektion während der Schwangerschaft, ein Fall in Rumänien und ein Fall in der Schweiz. Beide Fälle wurden durch das Labor bestätigt. Daten zur Altersverteilung gab es in 11% der Fälle (496):

Altersgruppen	Anzahl	Prozent
< 1	193	39%
1-4	146	30%
5-9	53	11%
10-14	34	7%
15-19	16	3%
> 20	54	11%

**Tabelle 25: Altersverteilung der Rötelninfektionen 2010**

Von den 496 Fällen waren 199 (40%) männliche und 192 (39%) weibliche Personen betroffen. Der Impfstatus war in 460 (93%) aller gemeldeten Rötelnfälle bekannt. 268 (58%) waren nicht geimpft, 144 (31%) waren mit einer Dosis geimpft, 39 (8%) waren mit 2 Dosen geimpft und bei 9 (2%) Personen war die Anzahl der Impfdosen unbekannt.

Ein epidemiologischer Vergleich zwischen den verschiedenen Ländern sollte mit Vorsicht genossen werden, da es Unterschiede in den Surveillance-Meldepzeduren mit durchaus unterschiedlicher Sensitivität gibt – manche Länder melden zum Beispiel nur laborbestätigte Infektionen, während andere Länder klinische Fälle ohne Laborbestätigung melden. In manchen Ländern gibt es kein nationales Surveillance-System, so gibt es zum Beispiel in Deutschland in manchen Bundesländern eine Meldepflicht der Rötelnkrankung, während in anderen nur das kongenitale Rubella-Syndrom anzeigepflichtig ist (127).

## **5.4 Ursachen für niedrige Durchimpfungsraten**

Die ungenügende Durchimpfungsrate in Österreich entsteht durch mehrere Faktoren:

Zum einen wird die Gabe von 2 MMR-Impfungen erst seit 1994 empfohlen, zum anderen haben die Jahrgänge 1966-1976 oft die für damals übliche Impfung mit inaktiviertem Masernimpfstoff erhalten. Da ein Jahr später meist nur eine Masernlebendimpfung verabreicht wurde, wird angenommen, dass in diesen Fällen kein Impfschutz gegen Masern mehr besteht(109). Eine nachträgliche Verabreichung von 2 Dosen MMR-Impfstoff wird deswegen allen Menschen empfohlen, die noch keinen ausreichenden Impfschutz haben. Der persönliche Arzt-Patienten-Kontakt stellt eine wichtige Möglichkeit dar, den Impfstatus zu überprüfen und über mögliche wichtige Nachholimpfungen sowie der Notwendigkeit der rechtzeitigen Impfungen von Kindern aufzuklären und sollte von Seiten der Ärzte noch stärker genützt werden, um die bestehenden Impflücken zu schließen. Als präventive Maßnahme besitzen Impfungen eine große Bedeutung, was in weiten Teilen der Bevölkerung auch unumstritten ist. Dennoch lässt die Impfbereitschaft in Österreich und vielen anderen europäischen Ländern zu wünschen übrig.

Bei einer Befragung in Duisburg (n=227), Deutschland, wurden folgende Gründe für eine fehlende Impfung angegeben (133):

- Vom Kinderarzt nicht angeboten (8%)
- Vom Kinderarzt von der Impfung abgeraten (27%)
- Von den Eltern vergessen (37%)
- Impfungen von den Eltern abgelehnt (28%)
- Weil Masern harmlos seien (11%)
- Angst vor den Nebenwirkungen (42%)

Während dem letzten Jahrzehnt ist auch in Großbritannien die Durchimpfungsrate von 91% (1997-1998) auf 80% (2003-2004) gesunken. Es gab mehrere Gründe, warum Eltern ihre Kinder nicht impfen lassen wollten: Einerseits sahen Eltern ein hohes Impfrisiko mit vergleichsweise niedrigem Impfeffekt, andererseits hinterfragten zahlreiche Eltern die tatsächliche Wirkung (26%). Weitere 25% gaben an, Bedenken wegen mögliche Auswirkungen auf Autismus zu haben und 24% hatten generell Angst vor Nebenwirkungen (134). Eine weitere Studie fand heraus, dass Eltern in 34% der Fälle annahmen, dass eine Masernimpfung tatsächlich schädlicher sei als die Erkrankung selbst (135).

Eine ablehnende Haltung gegen Impfungen kann v.a. aus Unwissenheit über Nutzen und Komplikationen der Erkrankung sowie aus falschen Information entstehen, eine umfangreiche Aufklärung ist deshalb besonders wichtig.

Ein weiteres Problem stellen Personen dar, die sich aufgrund des hohen Herdschutzes der Bevölkerung und fehlendem Anreiz gegen eine Impfung entscheiden. Bauch et al. (136) untersuchten in ihrer Studie mit mathematischen Modellen den Effekt der Trittbrettfahrer in freiwilligen Impfprogrammen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass selbst neu eingeführte Impfprogramme in endemischen Zeiten, mit einer hohen Rate an Komplikationen, noch bevor Erreichens eines ausreichenden Herdschutzes bereits innerhalb der ersten 2,5 Jahre durch Impfskeptiker in ihrer Stabilität und Effektivität gefährdet werden können.

## 6 Diskussion

In Österreich und in vielen westlichen Industrieländern haben Infektionskrankheiten als Krankheits- und Todesursache an Schrecken verloren. Durch die wesentlich verbesserte Situation sind manche bedrohliche Krankheiten früherer Zeiten wie Pest und Cholera bei uns nicht mehr existent und auch Kinderlähmung und Diphtherie, bis auf reiseassoziierte Einzelfälle, sind quasi verschwunden. Ursachen für diese positive Entwicklung sind unter anderem der ständig zunehmende medizinisch-wissenschaftliche Fortschritt, der gezielte Präventions- und Therapiemaßnahmen ermöglicht und der Zugang der gesamten Bevölkerung zu einem hochqualitativen und gut funktionierendem Gesundheitssystem. Nicht zu vergessen die verbesserte hygienische Situation, eine allgemein verbesserte Immunitätslage und ein generell höherer Lebensstandard.

Die Gefährlichkeit von Masern-, Mumps- und Rötelerkrankungen ist aus dem Bewusstsein der Bevölkerung verschwunden. Durch das nationale Impfprogramm konnten schwerwiegende Folgen von MMR-Infektionen bei uns drastisch gesenkt werden, was zur Folge hat, dass durch das Fehlen einer greifbaren Gefährdung die tatsächliche Gefährlichkeit unterschätzt wird.

Obwohl es in Österreich seit 1998 das Gratskinderimpfprogramm gibt, werden die kostenlos zur Verfügung gestellten Impfungen von einem Teil der Bevölkerung aus verschiedenen Gründen nicht in Anspruch genommen. Um Infektionskrankheiten wie Mumps, Masern und Röteln erfolgreich und dauerhaft zu eliminieren, bedarf es einer konstant hohen Durchimpfungsrate von mind. 92-95% für Masern, 90-92% bei Mumps und 85-87% bei Röteln. Das bedeutet in Kombination mind. 95% für 2 Dosen der MMR-Impfung. Solange die erforderliche Durchimpfungsrate einer Population nicht erreicht ist, wird es in innerhalb dieser Population unweigerlich immer wieder zu Ausbrüchen kommen.

In Österreich liegt laut BMG die Durchimpfungsrate bei Kindern- und Jugendlichen für die 1. MMR-Impfung bei 90%, für die 2. Teilimpfung jedoch weit unter 80%. Wie sich die niedrige Durchimpfungsrate auswirkt, zeigen die Ereignisse der jüngsten Vergangenheit:

Im Jahr 2008 kam es hierzulande zu einem Mumpsausbruch mit 227 Fällen, 2008 folgte ein Masernausbruch mit 443 Erkrankungen und 2009 wurden schließlich 365 Rötelnfälle dokumentiert.

Anhand der aktuellen epidemiologischen Situation in Österreich kann man folgende Schlüsse ziehen:

- Es gibt noch große Lücken in der Immunität von Jugendlichen und jungen Erwachsenen (vor allem bei den 10 bis 30-Jährigen)
- In manchen Bevölkerungsgruppen gibt es eine hohe Rate von ungeimpften Personen

Dafür konnten wiederum verschiedene Ursachen festgestellt werden:

- Die zweimalige Gabe der MMR Impfung wird erst seit 1994 empfohlen.
- Unkenntnisse über den Nutzen einer zeitgerechten Impfung und mögliche Komplikationen der Erkrankungen
- Unzureichende Überprüfung des Impfstatus und Aufklärung über Nachholimpfungen
- Die Jahrgänge 1966-1976 haben oft die damals übliche Impfung mit inaktiviertem Masernimpfstoff als Einzel- oder Kombinationslösung erhalten
- Ablehnende Haltung gegenüber Impfungen aufgrund mangelnder oder falscher Informationen
- Mangelnder Ansporn aufgrund des bestehenden Herdschutzes durch Schutzimpfungen anderer.

Vom Standpunkt der Bevölkerung aus reduzieren Schutzimpfungen die Übertragung von Infektionskrankheiten und haben das Potential, gefährliche Krankheiten auszurotten. Aus Sicht eines Individuums senkt eine Schutzimpfung zwar die Wahrscheinlichkeit an einer Infektionskrankheit zu erkranken, dennoch stehen diesem Aspekt mögliche Impfschäden gegenüber. Das Verhältnis zwischen Infektions- und Impfrisiko verändert sich jedoch mit zunehmendem Impfschutz einer Population: Bei verbreiteten Infektionen mit geringen Impfraten sind die Infektionsrisiken stets um ein Vielfaches höher als die Impfrisiken. Nach Krankheitselimination wird das Impfrisiko zur Aufrechterhaltung der Ausrottung schließlich immer höher liegen. Generell sind die Risiken der MMR- Impfungen für

schwere Impfkomplicationen jedoch sehr gering. Neben dem Risiko für allgemeine Impfnebenwirkungen, wie Rötung und Schwellung im Bereich der Injektionsstelle, ist das Risiko für Fieberkrämpfe v.a. innerhalb der ersten 2 Wochen erhöht und das Risiko für eine Immuno-thrombozytopenie wird relativ gering auf etwa 1 pro 40.000 verabreichte Impfungen geschätzt. Ob MMR-Impfungen in einem gewissen Maße an der Zunahme von Asthma-Erkrankungen verantwortlich sind, ist im Moment noch umstritten. Auswirkungen der MMR-Impfung auf MS, v.a. bei Impfungen zu einem frühen Zeitpunkt, könnten in den nächsten Jahren noch weitere Erkenntnisse bringen. Ein erhöhtes Risiko für eine aseptische Meningitis, das u.a. bei der Gabe des Urabe-Stamm enthaltendem Impfstoff (1/14.000) beobachtet wurde, konnte für den bei uns verwendeten Jeryl-Lynn-hältigen Impfstoff nicht bestätigt werden (0,1/100.000). Verschiedene Hypothesen, MMR-Impfungen könnten u.a. Autismus, entzündliche Darmerkrankungen oder DM verursachen, konnten widerlegt werden.

Vor Erreichen einer ausreichend hohen Durchimpfungsrate verlangsamt sich zwar die Verbreitung der entsprechenden Infektion und nichtgeimpfte Personen erkranken seltener, jedoch ereignen sich diese Erkrankungen dann oft in einem höheren Alter, was häufig eine entsprechend höhere Komplikationsrate mit sich bringt.

Nach der derzeitigen epidemiologischen Situation bekommt z.B. ein nichtgeimpftes Kind in jedem Fall Masern, nur eben erst zu einem späteren Zeitpunkt. Je älter man zum Zeitpunkt der Erkrankung ist, desto schwerer verläuft diese und desto häufiger treten Komplikationen auf (z.B. Enzephalitis). Auch Erkrankungen vor dem 2. Lebensjahr erweisen sich als gefährlich, da das Risiko später eine SSPE zu entwickeln um das ca. 17-fache erhöht ist. Da Kinder erst ab dem 11. Lebensmonat geimpft werden können, sind sie vor allem auf einen ausreichenden Impfschutz der älteren Kinder und der nicht-immunen Erwachsenen angewiesen. Wenn sich Eltern also entschließen, ihre Kinder nicht zu impfen, gefährden sie nicht nur diese selbst, sondern die allgemeine Bevölkerung, inklusive Säuglingen, die das Mindestalter für eine Impfung noch nicht erreicht haben.

Durch konsequente Kombinationsimpfungen kann auch der Schutz von Mumps und Röteln verbessert werden. Mumpsinfektionen führen in 5 bis 10% zu ZNS-Symptomen wie Meningitis und Enzephalitis. Bis zu 4% der Patienten entwickeln eine Akustikusneuritis, die als Spätfolge zur Taubheit führen kann. Vor der Einführung des Mumps-Impfstoffes war Mumps eine der häufigsten Ursachen von Taubheit (108). Da Mumpserkrankungen nicht wie früher ausschließlich im Kindesalter angesiedelt sind, betrifft es heutzutage zu

einem Großteil auch Jugendliche und Erwachsene. Dieser Wechsel ist klinisch wichtig, da Mumps bei Erwachsenen in der Regel schwerwiegender verläuft, als bei Kindern.

In letzter Zeit konnte europaweit ein alarmierender Anstieg der Mumpsorchitis bei männlichen Jugendlichen und jungen Männern beobachtet werden:

Nicht geimpfte männliche Jugendliche und Männer haben bei Mumpsvirus-Ausbrüchen ein sehr hohes Risikopotential (20-40%), eine Mumpsorchitis zu entwickeln, was im weiteren Verlauf zu Fertilitätsproblemen führen kann. Längerfristig gesehen kann also nicht ausgeschlossen werden, dass niedrige Durchimpfungsraten zu einem Anstieg der männlichen Fertilitätsprobleme führen und dies wiederum signifikante finanzielle Auswirkungen auf das Gesundheitssystem mit sich bringt (Untersuchungen, Diagnosefindung, Therapie). Das volle Ausmaß der Mumpserkrankung und deren Folgeschäden in Bezug auf Fertilität können nur durch Samenanalysen nach genesener Mumpsinfektion bestimmt werden. Dies ist jedoch aus sozialer Sicht ein heikles Thema, da Infertilität bei jungen Männern in Bezug auf Familienplanung durchaus ein schwerwiegendes persönliches Problem darstellt.

Die in Österreich vorherrschende zu niedrige Durchimpfungsrate resultiert darüber hinaus zwar in keiner vollständigen Elimination, jedoch zu einer Abnahme der Röteln-Virus-Zirkulation, was das Durchschnittsalter einer Infektion für Frauen von der Kindheit ins gebärfähige Alter verlegt. Eine Röteln-Erkrankung kann schwerwiegende Konsequenzen mit sich bringen, wenn sich eine Schwangere mit dem Röteln-Virus infiziert. Gefährlich ist vor allem die Phase der Frühschwangerschaft in der eine solche Infektion zu Missgeburt, fetalem Tod oder CRS führen kann. Fällt die Durchimpfungsrate unter 80% (22) wird es wieder zu einem Anstieg der CRS-Fälle kommen.

Die Effektivität aller Impfstoffkomponenten bei 2 verabreichten Dosen ist mit etwa 95% gegen Masern und Röteln und ca. 88% gegen Mumps als sehr hoch anzusehen.

Der Nutzen der Impfung steht also in einem außerordentlich günstigen Verhältnis zum Risiko.

### ***Eliminationsziele in Europa***

Das Ziel der WHO ist die Eliminierung von Masern und Röteln und die Prävention der Rötelnembryopathie in der Europäischen Region bis zum Jahr 2015.

In Europa ist im Vergleich zu 2007- 2009 die Maserninzidenz in den letzten beiden Jahren um das 3-5 fache angestiegen (137) und das Ziel der WHO, die Masern bis 2015 in Europa auszurotten, in weite Ferne gerückt.

## Masernfälle in Europa 2005-2011

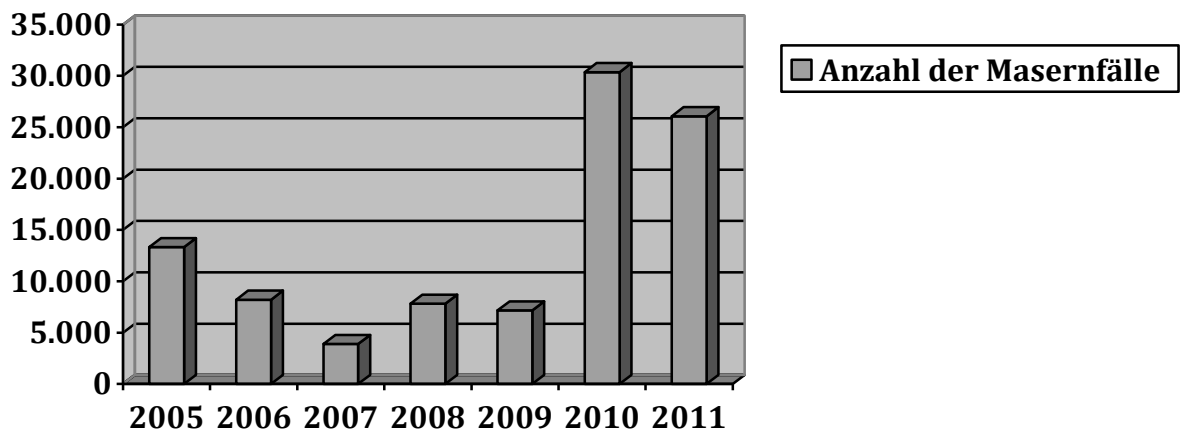


Abbildung 19: Masernfälle in Europa 2005-2011

Aufgrund dieser Entwicklung ist in den nächsten Jahren wieder mit einer zunehmenden Zahl von tödlich verlaufenden SSPE Erkrankungen, einer gefürchteten Spätkomplikation, zu rechnen. In den letzten Jahren waren nur 3 Länder Masern-frei gewesen: seit 2004 Slovenien und Island, seit 2005 zusätzlich die Slowakei (127).

Zwischen 2007 und 2009 gab es in Europa 501.990 Rötelnfälle und insgesamt 111 CRS-Fälle. Die Anzahl der Rötelnfälle ist im Vergleich zu den Jahren davor zwar bis zum Jahr 2009 drastisch gesunken (8.640), jedoch wurden die meisten Fälle nicht durch das Labor bestätigt. Nur 5,5% der gemeldeten Fälle waren im Jahr 2009 laborbestätigt, im Vergleich zu 32,5% im Jahr 2008 und 14,8% im Jahr 2007. Polen meldete die meisten klinischen Röteln-Fälle, die meisten davon wurden nicht durch ein Labor bestätigt (127).

### *Globale Eliminationsziele*

Im Jahr 2000 starben weltweit etwa 733.000 Menschen, vorwiegend Kinder, an einer Masernvirusinfektion.

Bis Ende 2015 will die WHO die Maserntodesrate, verglichen mit dem Jahr 2000, um mind. 95% senken, die regionalen Masern- und CRS-Eliminationspläne umsetzen und bis Ende 2020 sollen Masern und Röteln in mind. 5 WHO-Regionen eliminiert werden (34). Momentan ist, mit Ausnahme der angestiegenen Masernfälle in Europa, weltweit eine positive Tendenz zu beobachten, es gibt jedoch einige Herausforderungen (138) für eine globale Elimination:

- Viele Masern-Endemie-Länder sind in Kriege verwickelt, was in den entsprechenden Ländern zu einer Beeinträchtigung der Kontrolle und Eliminierung des Masernvirus führt.
- Die hohe Infektiosität des Masernvirus, kombiniert mit einer ständig zunehmenden Weltbevölkerung, höherer Populationsdichte, Migration und Urbanisierung, ist ein erschwerender Faktor der globalen Elimination.
- In manchen westlichen Ländern werden Masern nicht mehr als ernstzunehmendes Problem wahrgenommen, da die Entwicklung eines besseren Gesundheitswesens in diesen Ländern zu einer Reduktion der Masernmortalität geführt hat.
- Die Lobby der Impfgegner erweist sich auch weiterhin als große Herausforderung.
- Indien, das Land mit der weltweit höchsten Rate an Masernerkrankungen, hat effektive Strategien für die Kontrolle und Reduktion der Masernmortalität bis jetzt noch nicht völlig übernommen. Außerdem kann man noch nicht genau abschätzen, in welchem Umfang der Impfungen die Übertragung des Masernvirus in manchen der dicht bevölkerten Länder Indiens zu stoppen ist.
- Andere Gesundheitsinitiativen könnten mit dem Maserneliminationsbestreben um finanzielle Mittel und politische Unterstützung konkurrieren.

Zum Großteil lassen sich die angeführten Punkte (Ausnahme Indien) auch auf die Rötelnproblematik projizieren.

### ***Kosten-Nutzen- Analyse anhand von Masern***

Impfungen haben nicht nur einen positiven Nutzen für das Individuum, sie senken gleichzeitig auch die volkswirtschaftliche Belastung durch Krankheitskomplikationen.

Diesbezüglich wurden umfassende Untersuchungen zu Impfungen und deren ökonomischen Nutzen (19) unter dem Titel „Impfungen. Ökonomische Evaluation“ 2003 von der ÖBIG veröffentlicht.

Im Zeitraum zwischen 1992 und 2000 wurden insgesamt 4578 Personen mit Masern stationär behandelt. Die häufigste Diagnose war dabei „Normale Masern“, sprich ohne schwerwiegende Komplikationen. Die folgende Tabelle listet die Masernfälle in diesem Zeitraum aus allen österreichischen Krankenhäusern nach Haupt- und Nebendiagnosen auf:

Hauptdiagnose/Nebendiagnose	Gesamte Anzahl 1992-2000
SSPE	42
Masern allgemein	3216
Masern mit Enzephalitis	256
Masern mit Pneumonie	569
Masern mit Otitis media	229
Masern, andere, n.n. bez.	266
<b>Gesamt</b>	<b>4578</b>

**Tabelle 26: Haupt- und Nebendiagnosen der Maserninfektionen 1992-2000**

Bei Kosten-Nutzen-Analysen werden als Maß für den „Nutzen“ zunächst Krankheitskosten herangezogen, die durch die Vermeidung dieser Krankheit eingespart werden könnten. Das ÖBIG zog für die Kosten-Nutzen-Rechnung der Masernimpfungen das Modell von Carabin et al. heran und adaptierte es für Österreich anhand verfügbarer Daten und Expertenangaben.

Aus Volkswirtschaftlicher Sicht wurden die Kosten eines durchschnittlichen Masernfalles in Österreich auf 630€ geschätzt. Diese Krankheitskosten entsprechen dem Nutzen eines verhinderten Masernfalles. Die Kosten für die volle Immunisierung (1.+2. Teilimpfung) einer Person wiederum betragen 26,45€, Berücksichtigt man potentielle Kosten für die Behandlung von allfälligen Nebenwirkungen von Masernimpfungen, so fallen noch einmal 10€ an. Der durchschnittliche Nettonutzen einer Masernimpfung ergibt sich nun aus den verhinderten 630€ Krankheitskosten abzüglich 24,45€ für die volle Immunisierung einer Person sowie zuzüglich den 10€ für die potentiellen Kosten der Impfnebenwirkungen und beläuft sich auf rund 593€. Durch Masern-Impfungen ergibt sich in Folge aus volkswirtschaftlicher Sicht ein jährlicher Gesamtnutzen, bzw. Ersparnis im Ausmaß von 726.000€. Aus Sicht des Gesundheits- und Sozialwesens ergeben sich somit jährlich direkte Ersparnisse von rund 232.000€. Prinzipiell sind Impfungen also erheblich kostengünstiger, als die Behandlungskosten im Fall eines Ausbruchs.

## *Fazit*

Für eine dauerhafte Senkung der Masern-, Mumps- und Rötelninzidenz sowie Reduzierung der Komplikationsraten (und somit auch Reduktion der volkswirtschaftlichen Belastung) und Reduktion der Erkrankungen bei Jugendlichen und Erwachsenen ist langfristig eine enge Kooperation aller Beteiligten auf Bundes- und Länderebene unerlässlich. Die Erreichung der von der WHO vereinbarten Ziele bis 2015 ist nur durch kontinuierliches Engagement und unter Beteiligung aller in der Impfprävention Tätigen möglich. Hauptzielgruppen zur Umsetzung gezielter Maßnahmen zur Erhöhung der Durchimpfungsraten sind daher vor allem die niedergelassene Ärzteschaft bzw. Kinderärzte, die im Rahmen von Fortbildungen besser informiert werden sollten. Die Ärzte sollten außerdem dazu motiviert werden, den Impfstatus von Kindern und Jugendlichen regelmäßig zu überprüfen und empfohlene Impfungen möglichst frühzeitig im 2. Lebensjahr durchzuführen. Darüber hinaus ist es wichtig, im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit bestehende Impflücken durch Aufklärung der Bevölkerung und spezieller Zielgruppen durch Nachholimpfungen zu schließen. Ein erster Ansatz in diese Richtung ist eine MMR-Impfung bis zu einem Alter von 45 Jahren, die im Moment aufgrund der erhöhten Masernaktivität in Europa über die Gesundheitsbehörden kostenfrei erhältlich. Generell muss vor allem aber auf einen ausreichenden Schutz von Frauen im gebärfähigen Alter geachtet werden. Informationsmaterialien sollten breit gestreut werden, z.B. durch Aushang und Auslegen von Broschüren in Arztpraxen, Gesundheitszentren, Apotheken, Schulen und Kindergärten.

Eltern sollten verstärkt über die mögliche Gefahr von schwerwiegenden Komplikationen von Mumps, Masern und Röteln informiert werden und damit das Bewusstsein ihrer Verantwortung für den Gesundheitsschutz ihrer Kinder stärken. Bedeutsam für eine Verbesserung der Impfmunität ist auch eine aktive Auseinandersetzung mit den Argumenten der Gruppe der Impfgegner, weswegen verstärkt über die Sicherheit der Impfstoffe und geringen Gefahr der Impfnebenwirkungen berichtet werden sollte. Neben umfassender Information über den Nutzen der MMR-Impfungen und Gefahren der Zielkrankheiten für die Bevölkerung kann die Aufmerksamkeit für Mumps, Masern und Röteln auch durch Aktionstage oder -wochen erhöht werden.

Eine Etablierung bzw. Verbesserung des bestehenden Melde- und Kontrollsystems (=Surveillance) mit rigorosen Einzelfallmeldungen sowie der Bestätigung von Verdachtsfällen durch das Labor (mind. 80%) ist die Grundlage für die Evaluierung von

Impfprogrammen und Schlussfolgerungen für deren Aktualisierung und gegebenenfalls Korrektur sowie die wichtigste Maßnahme bei der Bekämpfung und Überwachung von Infektionskrankheiten. Routine-Monitoring der epidemiologischen Situation gewährleisten überdies sofortige Gegenmaßnahmen in Ausbruchssituationen. Da die passive Kontrolle die exakte Anzahl der Mumpserkrankungen nicht vollständig erfasst, sind genaue Daten aufgrund der fehlenden gesetzlichen Meldepflicht und fehlender Surveillancesystemen nicht verfügbar. Lediglich vom Mumpsausbruch 2006 gibt es verwertbare Daten. Aufgrund dieser Ausgangssituation sollte Mumps wegen der hohen Infektiosität, der damit verbundenen Ausbruchsgefahr und den zahlreichen Nebenwirkungen ebenfalls in die Liste der meldepflichtigen Erkrankungen aufgenommen werden.

## 7 Literaturverzeichnis

- (1) Beetz R, Belohradsky BH, Bender-Götze C, et al. Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 8.th ed.: Springer Medizin Verlag; 2007.
- (2) Mims C, Dockrell HM, Goering RV, et al. Medizinische Mikrobiologie Infektiologie mit Virologie und Immunologie. München: Urban&Fischer Verlag; 2006.
- (3) Sitzmann FC, Bartmann P, Bauer C, et al. Duale Reihe: Pädiatrie. 3.th ed.: Georg Thieme Verlag KG; 2007.
- (4) Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen. Österreichischer Infektionskrankheitenbericht2006.:  
[http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/7/3/7/CH1083/CMS1282307997918/oesterreichischer\\_infektionskrankheitenbericht\\_cms1201869447628\\_kopie\\_von\\_gbik\\_06.pdf](http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/7/3/7/CH1083/CMS1282307997918/oesterreichischer_infektionskrankheitenbericht_cms1201869447628_kopie_von_gbik_06.pdf).
- (5) Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG). 2011;  
<http://www.basg.gv.at/>.
- (6) Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES).  
<http://www.ages.at/pharmmed/phm-start/>
- (7) European Medicines Agency.:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home\\_Page.jsp&jenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/home/Home_Page.jsp&jenabled=true).
- (8) Bundesministerium für Gesundheit. Implementierung des europäischen Netzwerkes für die epidemiologische Überwachung von Infektionskrankheiten in Österreich.  
[http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/7/2/CH1083/CMS1282307727776/liste\\_der\\_referenzzentralen\\_stand\\_18032011.pdf](http://www.bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/7/2/CH1083/CMS1282307727776/liste_der_referenzzentralen_stand_18032011.pdf).
- (9) Institut für Virologie, Medizinische Universität Wien.  
<http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/>.
- (10) World Health Organisation (WHO). Available at: <http://www.who.int/en/>.
- (11) Weltgesundheitsorganisation  
Gesundheit21: Eine Einführung zum Rahmenkonzept „Gesundheit für alle“ für die Europäische Region der WHO. Europäische Schriftenreihe „Gesundheit für alle“ (5):  
[http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/109761/EHFA5-G.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/109761/EHFA5-G.pdf).
- (12) Regionalkomitee für Europa W. Stärkung der nationalen Immunisierungssysteme durch Eliminierung von Masern und Röteln und Prävention von kongenitalen Röteln in der Europäischen Region der WHO. 2005:  
[http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0005/88088/RC55\\_gres07.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/88088/RC55_gres07.pdf).
- (13) Robert-Koch-Institut (RKI)  
Bekämpfung der Masern und konnatalen Röteln: WHO-Strategie in der Europäischen

Region und aktueller Stand in Deutschland. Epidemiologisches Bulletin 2004(10):  
[http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Praevention/Epid\\_Bull\\_10\\_04.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Praevention/Epid_Bull_10_04.pdf?__blob=publicationFile).

(14) WHO - Regionalbüro für Europa. Resolution aus der 60. Tagung des Regionalkomitees für Europa.2010:

[http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0010/119548/RC60\\_gdoc15.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/119548/RC60_gdoc15.pdf).

(15) RKI:Masern-Ratgeber für Ärzte. Available at:

[http://www.rki.de/cln\\_234/nn\\_494538/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_\\_Masern.html](http://www.rki.de/cln_234/nn_494538/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber__Masern.html).

(16) Das European Center for Disease Prevention and Control (ECDC). Available at:  
<http://ecdc.europa.eu/en/Pages/home.aspx>, Mai 2012.

(17) ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control. TESSy – Das Europäische Surveillance-System.:

<http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/tessy/pages/tessy.aspx>

(18) Bundesministerium für Gesundheit. Österreichischer Impfplan 2012. Evidenz-basierte Empfehlungen des Obersten Sanitätsrates

[http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/3/3/6/CH1100/CMS1327680589121/impfplan\\_2012\\_final\\_1.2.2012.pdf](http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/3/3/6/CH1100/CMS1327680589121/impfplan_2012_final_1.2.2012.pdf)

(19) Rosian I, Habl C. Impfungen. Ökonomische Evaluation. ÖBIG. 2003:

[http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/BooksReports/Impf\\_Evaluierung\\_Publikation.pdf](http://whocc.goeg.at/Literaturliste/Dokumente/BooksReports/Impf_Evaluierung_Publikation.pdf).

(20) Kasper S, Holzmann H, Aberle SW, Wassermann-Neuhold M, Gschiel H, Feenstra O, et al. Measles outbreak in Styria, Austria, March-May 2009. Euro Surveill 2009 Oct 8;14(40):19347.

(21) Reef SE, Strebel P, Dabbagh A, Gacic-Dobo M, Cochi S. Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome--worldwide, 2009. J Infect Dis 2011 Jul;204 Suppl 1:S24-7.

(22) Schmid D, Kasper S, Kuo HW, Aberle S, Holzmann H, Daghofer E, et al. Ongoing rubella outbreak in Austria, 2008-2009. Euro Surveill 2009 Apr 23;14(16):19184.

(23) ECDC - European Centre for Disease Prevention and Control: Measles. Available at:  
<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/measles/Pages/index.aspx>.

(24) Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde. Available at:  
<http://www.docs4you.at/>.

- (25) Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review. *J Infect Dis* 2004 May 1;189 Suppl 1:S4-16.
- (26) Sabella C. Measles: not just a childhood rash. *Cleve Clin J Med* 2010 Mar;77(3):207-213.
- (27) Duke T, Mgone CS. Measles: not just another viral exanthem. *Lancet* 2003 Mar 1;361(9359):763-773.
- (28) Kirkwood BR, Gove S, Rogers S, Lob-Levyt J, Arthur P, Campbell H. Potential interventions for the prevention of childhood pneumonia in developing countries: a systematic review. *Bull World Health Organ* 1995;73(6):793-798.
- (29) Campbell C, Levin S, Humphreys P, Walop W, Brannan R. Subacute sclerosing panencephalitis: results of the Canadian Paediatric Surveillance Program and review of the literature. *BMC Pediatr* 2005 Dec 15;5:47.
- (30) Saha V, John TJ, Mukundan P, Gnanamuthu C, Prabhakar S, Arjundas G, et al. High incidence of subacute sclerosing panencephalitis in south India. *Epidemiol Infect* 1990 Feb;104(1):151-156.
- (31) Takasu T, Mgone JM, Mgone CS, Miki K, Komase K, Namae H, et al. A continuing high incidence of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in the Eastern Highlands of Papua New Guinea. *Epidemiol Infect* 2003 Oct;131(2):887-898.
- (32) Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 1-2 December 2005. *Wkly Epidemiol Rec* 2006 Jan 13;81(2):15-19.
- (33) Bhattacharjee H, Das K, Borah RR, Guha K, Gogate P, Purukayastha S, et al. Causes of childhood blindness in the northeastern states of India. *Indian J Ophthalmol* 2008 Nov-Dec;56(6):495-499.
- (34) World-Health-Organization: WHO - Fact sheet N°286. April 2012.  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/index.html>
- (35) Bitnun A, Shannon P, Durward A, Rota PA, Bellini WJ, Graham C, et al. Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. *Clin Infect Dis* 1999 Oct;29(4):855-861.
- (36) Moss WJ. Measles still has a devastating impact in unvaccinated populations. *PLoS Med* 2007 Jan;4(1):e24.
- (37) Enders M, Biber M, Exler S. Measles, mumps and rubella virus infection in pregnancy. Possible adverse effects on pregnant women, pregnancy outcome and the fetus. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2007 Nov;50(11):1393-1398.
- (38) Eberhart-Phillips JE, Frederick PD, Baron RC, Mascola L. Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol* 1993 Nov;82(5):797-801.

- (39) Ali ME, Albar HM. Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. *Int J Gynaecol Obstet* 1997 Nov;59(2):109-113.
- (40) Holzmann H. Rückblick auf den Masernausbruch 2008. *Virusepidemiologische Information* 2009(14/09).: <http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2009/1409s.pdf>.
- (41) Reuter D, Schneider-Schaulies J. Measles virus infection of the CNS: human disease, animal models, and approaches to therapy. *Med Microbiol Immunol* 2010 Aug;199(3):261-271.
- (42) Senanayake SN. Mumps: a resurgent disease with protean manifestations. *Med J Aust* 2008 Oct 20;189(8):456-459.
- (43) Muhlemann K. The molecular epidemiology of mumps virus. *Infect Genet Evol* 2004 Sep;4(3):215-219.
- (44) Singh R, Mostafid H, Hindley RG. Measles, mumps and rubella -- the urologist's perspective. *Int J Clin Pract* 2006 Mar;60(3):335-339.
- (45) Bachert C, Berthold K, Bliesener-Harzheim JA, Brüggemann G, et al. *Pädiatrie*. 6.th ed.: Georg Thieme Verlag; 2001.
- (46) Robert-Koch-Institut: RKI-Ärztteratgeber Mumps. Available at: [http://www.rki.de/cln\\_153/nn\\_196658/DE/Content/InfAZ/M/Mumps/Mumps.html?\\_\\_nnn=true](http://www.rki.de/cln_153/nn_196658/DE/Content/InfAZ/M/Mumps/Mumps.html?__nnn=true).
- (47) Feldstein JD, Johnson FR, Kallick CA, Doolas A. Acute hemorrhagic pancreatitis and pseudocyst due to mumps. *Ann Surg* 1974 Jul;180(1):85-88.
- (48) A retrospective survey of the complications of mumps. *J R Coll Gen Pract* 1974 Aug;24(145):552-556.
- (49) Davis NF, McGuire BB, Mahon JA, Smyth AE, O'Malley KJ, Fitzpatrick JM. The increasing incidence of mumps orchitis: a comprehensive review. *BJU Int* 2010 Apr;105(8):1060-1065.
- (50) Philip J, Selvan D, Desmond AD. Mumps orchitis in the non-immune postpubertal male: a resurgent threat to male fertility? *BJU Int* 2006 Jan;97(1):138-141.
- (51) Tarantino L, Giorgio A, de Stefano G, Farella N. Echo color Doppler findings in postpubertal mumps epididymo-orchitis. *J Ultrasound Med* 2001 Nov;20(11):1189-1195.
- (52) Bartak V. Sperm count, morphology and motility after unilateral mumps orchitis. *J Reprod Fertil* 1973 Mar;32(3):491-494.
- (53) Ternavasio-de la Vega HG, Boronat M, Ojeda A, Garcia-Delgado Y, Angel-Moreno A, Carranza-Rodriguez C, et al. Mumps orchitis in the post-vaccine era (1967-2009): a single-center series of 67 patients and review of clinical outcome and trends. *Medicine (Baltimore)* 2010 Mar;89(2):96-116.

- (54) Johnstone JA, Ross CA, Dunn M. Meningitis and encephalitis associated with mumps infection. A 10-year survey. *Arch Dis Child* 1972 Aug;47(254):647-651.
- (55) Hosseininasab A, Alborzi A, Ziyaeyan M, Jamalidoust M, Moeini M, Pouladfar G, et al. Viral etiology of aseptic meningitis among children in southern Iran. *J Med Virol* 2011 May;83(5):884-888.
- (56) Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. *Bull World Health Organ* 1999;77(1):3-14.
- (57) Hashimoto H, Fujioka M, Kinumaki H, Kinki Ambulatory Pediatrics Study Group. An office-based prospective study of deafness in mumps. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Mar;28(3):173-175.
- (58) Vuori M, Lahikainen EA, Peltonen T. Perceptive deafness in connection with mumps. A study of 298 servicemen suffering from mumps. *Acta Otolaryngol* 1962 Sep;55:231-236.
- (59) Kanra G, Kara A, Cengiz AB, Isik P, Ceyhan M, Atas A. Mumps meningoencephalitis effect on hearing. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Dec;21(12):1167-1169.
- (60) Noorbakhsh S, Farhadi M, Tabatabaei A, Mohamadi S, Jomeh E. Infection in childhood sensory hearing loss. *Saudi Med J* 2008 Oct;29(10):1470-1474.
- (61) Enders M, Rist B, Enders G. Frequency of spontaneous abortion and premature birth after acute mumps infection in pregnancy. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch* 2005 Jan;45(1):39-43.
- (62) Guy RJ, Andrews RM, Kelly HA, Leydon JA, Riddell MA, Lambert SB, et al. Mumps and rubella: a year of enhanced surveillance and laboratory testing. *Epidemiol Infect* 2004 Jun;132(3):391-398.
- (63) Robert-Koch-Institut: RKI-Ärztteratgeber Röteln. Available at: [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Roeteln.html?nn=2386228](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Roeteln.html?nn=2386228).
- (64) Iwakata S, Rhodes AH, Labzoffsky NA. Laboratory diagnosis of rubella virus infections. *Can Med Assoc J* 1973 Apr 7;108(7):894-5 *passim*.
- (65) Ramsay M, Reacher M, O'Flynn C, Buttery R, Hadden F, Cohen B, et al. Causes of morbilliform rash in a highly immunised English population. *Arch Dis Child* 2002 Sep;87(3):202-206.
- (66) McGovern LM, Boyce TG, Fischer PR. Congenital infections associated with international travel during pregnancy. *J Travel Med* 2007 Mar-Apr;14(2):117-128.
- (67) Andrade JQ, Bunduki V, Curti SP, Figueiredo CA, de Oliveira MI, Zugaib M. Rubella in pregnancy: intrauterine transmission and perinatal outcome during a Brazilian epidemic. *J Clin Virol* 2006 Mar;35(3):285-291.

- (68) Forrest JM, Turnbull FM, Sholler GF, Hawker RE, Martin FJ, Doran TT, et al. Gregg's congenital rubella patients 60 years later. *Med J Aust* 2002 Dec 2-16;177(11-12):664-667.
- (69) Vince DJ. The hospital incidence and clinical significance of congenital heart malformations resulting from rubella embryopathy. *Can Med Assoc J* 1970 Feb 28;102(4):374-376.
- (70) Givens KT, Lee DA, Jones T, Ilstrup DM. Congenital rubella syndrome: ophthalmic manifestations and associated systemic disorders. *Br J Ophthalmol* 1993 Jun;77(6):358-363.
- (71) Sadighi J, Eftekhari H, Mohammad K. Congenital rubella syndrome in Iran. *BMC Infect Dis* 2005 Jun 6;5:44.
- (72) Obiako MN. Profound childhood deafness in Nigeria: a three year survey. *Ear Hear* 1987 Apr;8(2):74-77.
- (73) Morgan-Capner P, Crowcroft NS, PHLS Joint Working Party of the Advisory Committees of Virology and Vaccines and Immunisation. Guidelines on the management of, and exposure to, rash illness in pregnancy (including consideration of relevant antibody screening programmes in pregnancy). *Commun Dis Public Health* 2002 Mar;5(1):59-71.
- (74) Schnorr JJ, Cutts FT, Wheeler JG, Akramuzzaman SM, Alam MS, Azim T, et al. Immune modulation after measles vaccination of 6-9 months old Bangladeshi infants. *Vaccine* 2001 Jan 8;19(11-12):1503-1510.
- (75) European Medicines Agency. Scientific Discussion: M-M-RVAXPRO. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Scientific\\_Discussion/human/000604/WC500030167.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000604/WC500030167.pdf)
- (76) Gillet Y, Habermehl P, Thomas S, Eymin C, Fiquet A. Immunogenicity and safety of concomitant administration of a measles, mumps and rubella vaccine (M-M-RvaxPro) and a varicella vaccine (VARIVAX) by intramuscular or subcutaneous routes at separate injection sites: a randomised clinical trial. *BMC Med* 2009 Apr 14;7:16.
- (77) Marin M, Nguyen HQ, Langidrik JR, Edwards R, Briand K, Papania MJ, et al. Measles transmission and vaccine effectiveness during a large outbreak on a densely populated island: implications for vaccination policy. *Clin Infect Dis* 2006 Feb 1;42(3):315-319.
- (78) Ong G, Rasidah N, Wan S, Cutter J. Outbreak of measles in primary school students with high first dose MMR vaccination coverage. *Singapore Med J* 2007 Jul;48(7):656-661.
- (79) Harling R, White JM, Ramsay ME, Macsween KF, van den Bosch C. The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine: a case control study. *Vaccine* 2005 Jul 1;23(31):4070-4074.
- (80) Ong G, Goh KT, Ma S, Chew SK. Comparative efficacy of Rubini, Jeryl-Lynn and Urabe mumps vaccine in an Asian population. *J Infect* 2005 Nov;51(4):294-298.

- (81) Toscani L, Batou M, Bouvier P, Schlaepfer A. Comparison of the efficacy of various strains of mumps vaccine: a school survey. *Soz Praventivmed* 1996;41(6):341-347.
- (82) Schlegel M, Osterwalder JJ, Galeazzi RL, Vernazza PL. Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in Eastern Switzerland: cohort study. *BMJ* 1999 Aug 7;319(7206):352.
- (83) Ciofi Degli Atti ML, Salmaso S, Bella A, Arigliani R, Gangemi M, Chiamenti G, et al. Pediatric sentinel surveillance of vaccine-preventable diseases in Italy. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Aug;21(8):763-768.
- (84) Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2011 Jul 15;86(29):301-316.
- (85) Lerman SJ, Bollinger M, Brunken JM. Clinical and serologic evaluation of measles, mumps, and rubella (HPV-77:DE-5 and RA 27/3) virus vaccines, singly and in combination. *Pediatrics* 1981 Jul;68(1):18-22.
- (86) Feldman S, Andrew M, Norris M, McIntyre B, Iyer R. Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunized children treated for acute leukemia. *Clin Infect Dis* 1998 Aug;27(2):388-390.
- (87) Laws HJ, Calaminus G, Gobel U. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy. *Cancer* 2005 Apr 15;103(8):1759; author reply 1760.
- (88) Castillo-Solorzano C, Reef SE, Morice A, Vascones N, Chevez AE, Castalia-Soares R, et al. Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during mass campaigns for rubella and congenital rubella syndrome elimination, the Americas 2001-2008. *J Infect Dis* 2011 Sep 1;204 Suppl 2:S713-7.
- (89) RKI. Aktualisierte Mitteilung der Ständigen Impfkommision am RKI: Hinweise für Ärzte zum Aufklärungsbefand über mögliche unerwünschte Wirkungen bei Schutzimpfungen/ Stand: 2007. *Epidemiologisches Bulletin* (25/2007): [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Nebenwirkungen/Anlagen/25\\_07.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Nebenwirkungen/Anlagen/25_07.pdf?__blob=publicationFile).
- (90) Vestergaard M, Hviid A, Madsen KM, Wohlfahrt J, Thorsen P, Schendel D, et al. MMR vaccination and febrile seizures: evaluation of susceptible subgroups and long-term prognosis. *JAMA* 2004 Jul 21;292(3):351-357.
- (91) James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995 May 11;332(19):1262-1266.
- (92) Bertuola F, Morando C, Menniti-Ippolito F, Da Cas R, Capuano A, Perilongo G, et al. Association between drug and vaccine use and acute immune thrombocytopenia in childhood: a case-control study in Italy. *Drug Saf* 2010 Jan 1;33(1):65-72.

- (93) France EK, Glanz J, Xu S, Hambidge S, Yamasaki K, Black SB, et al. Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. *Pediatrics* 2008 Mar;121(3):e687-92.
- (94) Makela A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002 Nov;110(5):957-963.
- (95) Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, et al. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for immunization programs. *Am J Epidemiol* 2000 Mar 1;151(5):524-530.
- (96) da Cunha SS, Rodrigues LC, Barreto ML, Dourado I. Outbreak of aseptic meningitis and mumps after mass vaccination with MMR vaccine using the Leningrad-Zagreb mumps strain. *Vaccine* 2002 Jan 15;20(7-8):1106-1112.
- (97) McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Vaccination and allergic disease: a birth cohort study. *Am J Public Health* 2004 Jun;94(6):985-989.
- (98) DeStefano F, Gu D, Kramarz P, Truman BI, Iademarco MF, Mullooly JP, et al. Childhood vaccinations and risk of asthma. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Jun;21(6):498-504.
- (99) Bremner SA, Carey IM, DeWilde S, Richards N, Maier WC, Hilton SR, et al. Timing of routine immunisations and subsequent hay fever risk. *Arch Dis Child* 2005 Jun;90(6):567-573.
- (100) Ahlgren C, Toren K, Oden A, Andersen O. A population-based case-control study on viral infections and vaccinations and subsequent multiple sclerosis risk. *Eur J Epidemiol* 2009;24(9):541-552.
- (101) Lee JW, Melgaard B, Clements CJ, Kane M, Mulholland EK, Olivé JM. Autism, inflammatory bowel disease, and MMR vaccine. *Lancet* 1998.
- (102) Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M, Schendel D, Wohlfahrt J, Thorsen P, et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* 2002 Nov 7;347(19):1477-1482.
- (103) Smeeth L, Cook C, Fombonne E, Heavey L, Rodrigues LC, Smith PG, et al. MMR vaccination and pervasive developmental disorders: a case-control study. *Lancet* 2004 Sep 11-17;364(9438):963-969.
- (104) Ma X, Does MB, Metayer C, Russo C, Wong A, Buffler PA. Vaccination history and risk of childhood leukaemia. *Int J Epidemiol* 2005 Oct;34(5):1100-1109.
- (105) Hviid A, Stellfeld M, Wohlfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004 Apr 1;350(14):1398-1404.
- (106) Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, Benson P, Thompson RS, Mullooly J, et al. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001 Mar;155(3):354-359.

- (107) Stowe J, Andrews N, Taylor B, Miller E. No evidence of an increase of bacterial and viral infections following Measles, Mumps and Rubella vaccine. *Vaccine* 2009 Feb 25;27(9):1422-1425.
- (108) Österreichische Ärztekammer. Impfplan 2012. *Österreichische Ärztezeitung (ÖÄZ)* 2012(4a).
- (109) Holzmann H. Die Masernsituation in Österreich 2009. *Virusepidemiologische Information*2010(08/10).:  
<http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2010/0810s.pdf>.
- (110) Holzmann H. Mumpsausbruch in Österreich 2006. *Virusepidemiologische Information*2007(06/07).:  
[http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2007/virusepidemiologische\\_information\\_2007-06.pdf](http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2007/virusepidemiologische_information_2007-06.pdf).
- (111) Holzmann H. Aktueller Mumpsausbruch in Österreich. *Virusepidemiologische Information*2006(12/06).:  
[http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2006/virusepidemiologische\\_information\\_2006-12.pdf](http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2006/virusepidemiologische_information_2006-12.pdf).
- (112) Holzmann H. Die Rötelsituation in Österreich 2009. *Virusepidemiologische Information*2010(09/10).:  
<http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2010/0910s.pdf>.
- (113) Holzmann H. Röteln ausbruch in der Steiermark. *Virusepidemiologische Information* 2009(08/09):  
<http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2009/0809s.pdf>.
- (114) Holzmann H. Die Masernsituation 2006. *Virusepidemiologische Information* 2007(11/07):  
[http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2007/virusepidemiologische\\_information\\_2007-11.pdf](http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2007/virusepidemiologische_information_2007-11.pdf).
- (115) Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet* 2004 Apr 3;363(9415):1127-1137.
- (116) WHO. Global and regional immunization profile.:  
[http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/GS\\_GLOProfile.pdf?CFID=5766867&CFTOKEN=32673051](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/GS_GLOProfile.pdf?CFID=5766867&CFTOKEN=32673051).
- (117) EUVAC.NET. Measles surveillance annual report 2010.  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles\\_report\\_2010\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles_report_2010_euvacnet.pdf).
- (118) EUVAC.NET. Measles Surveillance Annual Report 2005  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles\\_report\\_2005\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles_report_2005_euvacnet.pdf).
- (119) Arenz S, Fischer R, Wildner M. Measles outbreak in Germany: clinical presentation and outcome of children hospitalized for measles in 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2009 Nov;28(11):1030-1032.

- (120) EUVAC.NET. Measles surveillance annual report 2006.:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles\\_report\\_2006\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles_report_2006_euvacnet.pdf).
- (121) EUVAC.NET. Measles Surveillance Annual Report 2007.:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles\\_report\\_2007\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles_report_2007_euvacnet.pdf).
- (122) EUVAC.NET. Measles surveillance annual report 2008.:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles\\_report\\_2008\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles_report_2008_euvacnet.pdf).
- (123) EUVAC.NET. Measles surveillance annual report 2009.:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles\\_report\\_2009\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/measles_report_2009_euvacnet.pdf).
- (124) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Increased transmission and outbreaks of measles--European Region, 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011 Dec 2;60:1605-1610.
- (125) EUVAC.NET. Mumps surveillance report 2000-2007.:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/mumps\\_report\\_2000\\_2007\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/mumps_report_2000_2007_euvacnet.pdf).
- (126) EUVAC.NET. Mumps surveillance report 2009.:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC\\_DispatchForm.aspx?ID=623](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispatchForm.aspx?ID=623).
- (127) Fraser G, Spiteris G, et al. Annual epidemiological report. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. ecdc.europa. 2011:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111\\_SUR\\_Annual\\_Epidemiological\\_Report\\_on\\_Communicable\\_Diseases\\_in\\_Europe.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1111_SUR_Annual_Epidemiological_Report_on_Communicable_Diseases_in_Europe.pdf).
- (128) Zimmerman LA, Muscat M, Jankovic D, Goel A, Bang H, Khetsuriani N, et al. Status of rubella and congenital rubella syndrome surveillance, 2005-2009, the World Health Organization European Region. J Infect Dis 2011 Jul;204 Suppl 1:S381-8.
- (129) EUVAC.NET. Rubella-Surveillance report 2000-2007.:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rubella\\_report\\_2000\\_2007\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rubella_report_2000_2007_euvacnet.pdf)
- (130) EUVAC.NET. Rubella Surveillance Report 2008.:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rubella\\_report\\_2008\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rubella_report_2008_euvacnet.pdf).
- (131) EUVAC.NET. Rubella Surveillance Report 2009.:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rubella\\_report\\_2009\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rubella_report_2009_euvacnet.pdf).
- (132) EUVAC.NET. Rubella Surveillance Report 2010.:  
[http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rubella\\_report\\_2010\\_euvacnet.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/rubella_report_2010_euvacnet.pdf).
- (133) Holzmann H. Die Masernsituation 2006. Virusepidemiologische Information 2007(11/07).:  
[http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2007/virusepidemiologische\\_information\\_2007-11.pdf](http://www.virologie.meduniwien.ac.at/home/upload/vei/2007/virusepidemiologische_information_2007-11.pdf).

- (134) Shim E, Grefenstette JJ, Albert SM, Cakouros BE, Burke DS. A game dynamic model for vaccine skeptics and vaccine believers: measles as an example. *J Theor Biol* 2012 Feb 21;295:194-203.
- (135) Smailbegovic MS, Laing GJ, Bedford H. Why do parents decide against immunization? The effect of health beliefs and health professionals. *Child Care Health Dev* 2003 Jul;29(4):303-311.
- (136) Bauch CT, Bhattacharyya S, Ball RF. Rapid emergence of free-riding behavior in new pediatric immunization programs. *PLoS One* 2010 Sep 15;5(9):e12594.
- (137) ECDC. European monthly measles monitoring (EMMO). Februar 2012.: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/SUR\\_EMMO\\_European-monthly-measles-monitoring-February-2012.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/SUR_EMMO_European-monthly-measles-monitoring-February-2012.pdf).
- (138) Keegan R, Dabbagh A, Strebel PM, Cochi SL. Comparing measles with previous eradication programs: enabling and constraining factors. *J Infect Dis* 2011 Jul;204 Suppl 1:S54-61.
- (139) Masernvirus: Transmissions-Elektronen-Mikroskopie-Aufnahme.: [http://www.g-o.de/index.php?cmd=focus\\_detail2\\_bild&f\\_id=442&rang=4&pid=12724](http://www.g-o.de/index.php?cmd=focus_detail2_bild&f_id=442&rang=4&pid=12724).
- (140) Yasunaga,H.; Shi,Y.; Takeuchi,M.; Horiguchi,H.; Hashimoto,H.; Matsuda,S.; Ohe,K. Measles-related hospitalizations and complications in Japan, 2007-2008 *Intern.Med.*, 2010, 49, 18, 1965-1970, Japan.
- (141) Filia,A.; Brenna,A.; Pana,A.; Cavallaro,G.M.; Massari,M.; Ciofi degli Atti,M.L. Health burden and economic impact of measles-related hospitalizations in Italy in 2002-2003. *BMC Public Health*, 2007, 7, 169, England.
- (142) Mumps-Virus: TEM-Aufnahme.: <http://www.sciencephoto.com/media/248966/enlarge>.
- (143) Röteln-Virus.: <http://www.bode-science-center.de/center/erregersuche-a-z/roetelnvirus.html>.



