

Empfehlungen zur Prävention von Masern, Mumps und Röteln

Bundesamt für Gesundheit (BAG), Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)

März 2019

Das Wichtigste in Kürze

Ab 2019 wird die 1. Dosis eines Impfstoffs gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) für alle Säuglinge im Alter von 9 Monaten und die 2. Dosis mit 12 Monaten empfohlen (statt wie bisher mit 12 und 15–24 Monaten). Eine erste MMR-Dosis im Alter von 9–11 Monaten wird bereits seit 2003 für alle Säuglinge empfohlen, die ein erhöhtes Expositionsrisiko haben (zum Beispiel in Krippen, für Frühgeborene, bei einer Epidemie oder einer Reise in ein Endemiegebiet).

Die **Impfempfehlungen des BAG und der EKIF** befinden sich in **Kapitel 8** dieses Dokuments.

Mit der MMR-Impfung (insgesamt zwei Dosen) können schwere Komplikationen, bleibende Schäden und Todesfälle aufgrund von Masern-, Mumps- und Rötelerkrankungen verhindert werden. In rund 10 % der Fälle führen Masern zu verschiedenen, teils schweren Komplikationen, und bei einer Rötelininfektion einer schwangeren Frau kann es zu bleibenden Schäden beim Ungeborenen kommen.

Alle MMR-, Masern-, Mumps- und Rötelnimpfstoffe enthalten attenuierte Lebendviren. Diese machen unser Immunsystem «fit für den Ernstfall», sie ahmen eine Infektion nach, ohne jedoch die schweren Komplikationen der drei Krankheiten zu verursachen. MMR-Impfstoffe enthalten weder Adjuvantien noch Quecksilberderivate. Die langfristige klinische Impfwirksamkeit einer 1. Dosis mit 9–11 Monaten beträgt gegenüber einer Masernerkrankung rund 84 %. Zwar ist dies geringer als bei einer 1. Dosis mit ≥ 12 Monaten (93 %), aber ein Grossteil der Säuglinge sind durch eine Impfung mit 9 Monaten bereits 3 Monate früher geschützt und eine anschliessende 2. Impfdosis mit 12 Monaten bietet einen ähnlich wirksamen Langzeitschutz wie zwei Dosen im Alter von 12 sowie 15 Monaten. Die langfristige Wirksamkeit von zwei Dosen gegenüber Masern liegt bei rund 98 %. Die Verabreichung einer zweiten Impfdosis gleich zu Beginn des zweiten Lebensjahres ist dabei entscheidend, um das Infektionsrisiko für Non-Responder nach der ersten Dosis zu verringern. Gegenüber Mumps liegt die Wirksamkeit von zwei Dosen bei rund 92 %, gegenüber Röteln nach zwei Dosen bei über 99 %.

Die MMR-Impfung ist sicher und im Allgemeinen sehr gut verträglich, schwerere unerwünschte Impferscheinungen sind um ein Vielfaches seltener als schwere Komplikationen bei einer der drei Erkrankungen. Die

wichtigsten Kontraindikationen sind eine schwere Immunschwäche oder medikamentöse Immunsuppression, eine akute schwerere Erkrankung, eine anaphylaktische Reaktion unmittelbar nach einer früheren Impfung sowie eine bestehende Schwangerschaft.

In der Schweiz wurde die MMR-Impfung (mit einer Dosis) ab dem Jahr 1976 für alle Schulkinder empfohlen, seit 1996 mit zwei Dosen. Das empfohlene Impfalter wurde mehrmals reduziert, um auch im Kleinkindesalter einen Schutz zu gewährleisten.

Die zunehmende Durchimpfung der Mütter trug zwar dazu bei, dass heute weniger junge Säuglinge an Masern erkranken, aber die Konzentration ihrer mütterlichen Antikörper sinkt heute durchschnittlich 2 Monate früher ab als vor einigen Jahrzehnten. Im Alter von sechs Monaten besitzen 99 % der Kinder von geimpften Frauen und 95 % der Kinder von durch Krankheit immunen Frauen keinen genügend hohen Titer an maternalen Antikörpern mehr. Um diese Kinder rechtzeitig vor Masernkomplikationen zu schützen, ist es wichtig, sie möglichst früh mit einer ersten Dosis eines Masern-/MMR-Impfstoffs zu schützen.

Heute geht ein zunehmender Anteil der Säuglinge und Kleinkinder in eine Krippe oder eine andere Einrichtung für Kinderbetreuung. Bei einem verzögerten Erhalt der zwei Impfdosen bleiben viele Kinder gegenüber den Masern ungeschützt. Die Vorverlegung der ersten MMR-Dosis von 12 auf 9 Monate für alle Säuglinge sowie die Aufhebung des Zeitfensters für die zweite Dosis zugunsten des Zeitpunkts 12 Monate soll die Zahl suszeptibler Säuglinge und Kleinkinder sowohl zwischen 9 und 12 Monaten, als auch im zweiten Lebensjahr verringern. Das neue Impfschema bietet auch langfristig eine hohe Wirksamkeit.

Zudem werden die bisherigen Empfehlungen vereinfacht: es gibt nur noch ein Impfschema für fast alle Kinder unabhängig vom medizinischen und/oder Expositions-Risiko. Die neuen Empfehlungen passen sich gut ein in das neue Säuglingsimpfschema (DTP_a-IPV-Hib/HBV) des Impfplans 2019.

Seit 2015 besteht zudem die Empfehlung, im Falle eines Ausbruchs in der Umgebung oder bei Kontakt mit einem Masernfall, Säuglinge bereits im Alter von 6–8 Monaten mit einer ersten zusätzlichen Dosis vor Masern zu schützen. Diese Empfehlung bleibt unverändert.

Bundesamt für Gesundheit
**Empfehlungen zur Prävention von Masern,
Mumps und Röteln**

März 2019

Richtlinien und
Empfehlungen

2

Herausgeber

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)

Aktuelle Version im Internet

www.bag.admin.ch/empfehlungen-impfungen-prophylaxe

Weitere Informationen

Bundesamt für Gesundheit
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit
Abteilung Übertragbare Krankheiten
3003 Bern
Telefon 058 463 87 06
epi@bag.admin.ch

Autoren

Bundesamt für Gesundheit

Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten,
Sektion Impfempfehlungen und Bekämpfungsmassnahmen

Eidgenössische Kommission für Impffragen

Mitglieder: C. Berger, Zürich; M. Bouvier Gallacchi, Bellinzona; P. Bovier, Lausanne; S. Capol, Luzern; A. Diana, Chêne-Bougerie; P. Diebold, Aigle; U. Heining, Basel; A. Iten, Genf; P. Landry, Neuenburg; M. Jamnicki Abegg, Vaduz; A. Niederer-Loher, St. Gallen; N. Ochsenbein-Kölble, Zürich; F. Spertini, Lausanne; S. Stronski Huwiler, Bern; A. Zinkernagel, Zürich.

Zitervorschlag

Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Richtlinien und Empfehlungen. Empfehlungen zur Prävention von Masern, Mumps und Röteln (MMR). Bern: Bundesamt für Gesundheit, März 2019.

Diese Publikation erscheint auch auf Französisch.

Bestellung

Bundesamt für Bauten und Logistik BBL

Dieses Dokument kann über die Website www.bundespublikationen.admin.ch kostenlos bestellt (und auch als PDF-Datei heruntergeladen) werden.
BBL Bestellnummer: 316.533.d

Inhaltsverzeichnis

Das Wichtigste in Kürze

1. Einführung	5
2. Erreger und Übertragung	5
2.1. Masern	5
2.2. Mumps	6
2.3. Röteln	6
3. Klinik (inkl. Diagnose)	7
3.1. Masern	7
3.2. Mumps	9
3.3. Röteln	10
3.4. Vergleich: Krankheitskomplikationen – UIE	11
4. Gruppen mit erhöhtem Risiko	14
4.1. Masern	14
4.2. Mumps	14
4.3. Röteln	15
5. Epidemiologie und Durchimpfung	15
5.1. Masern	15
5.2. Mumps	17
5.3. Röteln	18
5.4. Durchimpfung (Schweiz)	20
6. Impfung	22
6.1. Wirksamkeit der Masernimpfung	23
6.2. Wirksamkeit der Mumpsimpfung	26
6.3. Wirksamkeit der Rötelnimpfung	26
6.4. Impfstoffe	27
6.5. Unerwünschte Impferscheinungen	28
6.6. Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen	32
6.7. Interaktionen	34
7. Impfstrategie	35
7.1. Ziele der Impfempfehlung in der Schweiz	35
7.2. Ökonomische Aspekte	37
8. Impfempfehlungen	37
8.1. Basisimpfung	37
8.2. Nachholimpfung	38
8.3. Serologische Testung zum Immunitätsnachweis	38
9. Weitere Massnahmen	39
9.1. Postexpositionelle Impfung und Antikörper-Prophylaxe (IgG)	39
9.2. Massnahmen zur Vermeidung von Sekundärfällen	39
Literatur	40

Schlüsselworte:

Masern, Mumps, Röteln, Impfung, Basisimpfung, Nachholimpfung, Säuglinge, Kinder, Erwachsene, Wirksamkeit, unerwünschte Impferscheinung, Richtlinie, Empfehlung

Häufig verwendete Abkürzungen

BAG	Bundesamt für Gesundheit
CDC	U.S. Centers for Disease Control and Prevention
CRS	Kongenitales Rötelsyndrom
EDI	Eidgenössisches Departement des Inneren
EIA	Enzymatische Immunadsorptionsverfahren (A= engl. «assays»), inklusive der «ELISA»-Methode
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EKIF	Eidgenössische Kommission für Impffragen
FMH	Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte
GMT	Geometric mean titers
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ITP	Idiopathische thrombozytopenische Purpura bzw. Immunthrombozytopenie
IU	International Units (Internationale Einheiten)
MCV	Measles containing vaccine (MCV1: 1. Dosis; MCV2: 2. Dosis)
MMR	Masern, Mumps und Röteln
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase-Kettenreaktion)
RNA	Ribonucleic Acid (Ribonukleinsäure RNS)
SSPE	Subakute sklerosierende Panenzephalitis
UIE	Unerwünschte Impferscheinung
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1. Einführung

Dieses Dokument ersetzt die bisherigen Empfehlungen des BAG¹ «Prävention von Masern, Mumps und Röteln» vom Juni 2003.

Die vorliegende Aktualisierung erfolgt im Wesentlichen aus vier Gründen:

1. Ab März 2019 wird für alle Säuglinge **im Alter von 9 Monaten eine erste Dosis und mit 12 Monaten die zweite Dosis** eines MMR-Impfstoffs empfohlen (statt wie bisher mit 12 und 15–24 Monaten). Dies erlaubt einen früheren Schutz aller Säuglinge, nicht nur in Kindertagesstätten. Zudem werden die bisherigen Empfehlungen vereinfacht, da sie nun für alle Kinder gleich lauten. Bis 2018 war das neu für alle Kinder geltende Impfschema (9 + 12 Monate) nur für Frühgeborene, beim Besuch einer Kinderkrippe oder bei einer Masernepidemie empfohlen.
2. Seit 2003 hat das BAG **zwei ergänzende Richtlinien und Empfehlungen** zu Masern, Mumps und Röteln publiziert: 2006 für Frauen in gebärfähigen Alter (BAG/OFSP et al. 2006) sowie 2013 die Richtlinien zur Bekämpfung von Masern und Masernausbrüchen (BAG/OFSP 2013a). Diese Richtlinien sind im vorliegenden Dokument teilweise integriert. (www.bag.admin.ch/empfehlungen-impfungen-prophylaxe)
3. Die Staaten der europäischen Region der Weltgesundheitsorganisation (WHO) haben sich das Ziel gesetzt, Masern und Röteln in Europa zu eliminieren. Voraussetzung ist eine Durchimpfung von mindestens 95 % mit zwei Dosen im Alter von zwei Jahren. Dieses Ziel wurde bereits 2016 von mehr als der Hälfte der Staaten erreicht (WHO/OMS – Europe 2016b).
4. Schliesslich hat sich dank einer immer besseren Durchimpfung in der Schweiz und weltweit die **Epidemiologie** der drei Krankheiten geändert; die Erkrankungen und somit auch deren schwere Komplikationen sind zurückgegangen.

Im vorliegenden Dokument werden diese vier Punkte erläutert und die Literaturangaben auf den neuesten wissenschaftlichen Stand ergänzt.

2. Erreger und Übertragung

2.1. Masern

Das Masernvirus wurde 1957 entdeckt (Enders et al. 1957). Das Genom besteht aus einzelsträngiger RNA. Für Ausbruchsuntersuchungen ist von Interesse, dass das Genom in verschiedene «Clades» (A-H) und Genotypen unterteilt werden kann. Die klinischen Symptome unterscheiden sich dabei nicht. Weltweit ist Clade D am verbreitetsten, A zirkuliert vorwiegend im südlichen Afrika, in China und Russland, B in Afrika, C in Europa und Japan, G und H in Ostasien. Clade E und F wurden eradiziert. Masernimpfstoffe enthalten Viren des Clade A (Hilleman 2002) (WHO / OMS 2003), und sowohl nach einer Impfung wie auch nach der Infektion erseckt sich die Immunität jeweils auch auf alle anderen Clades.

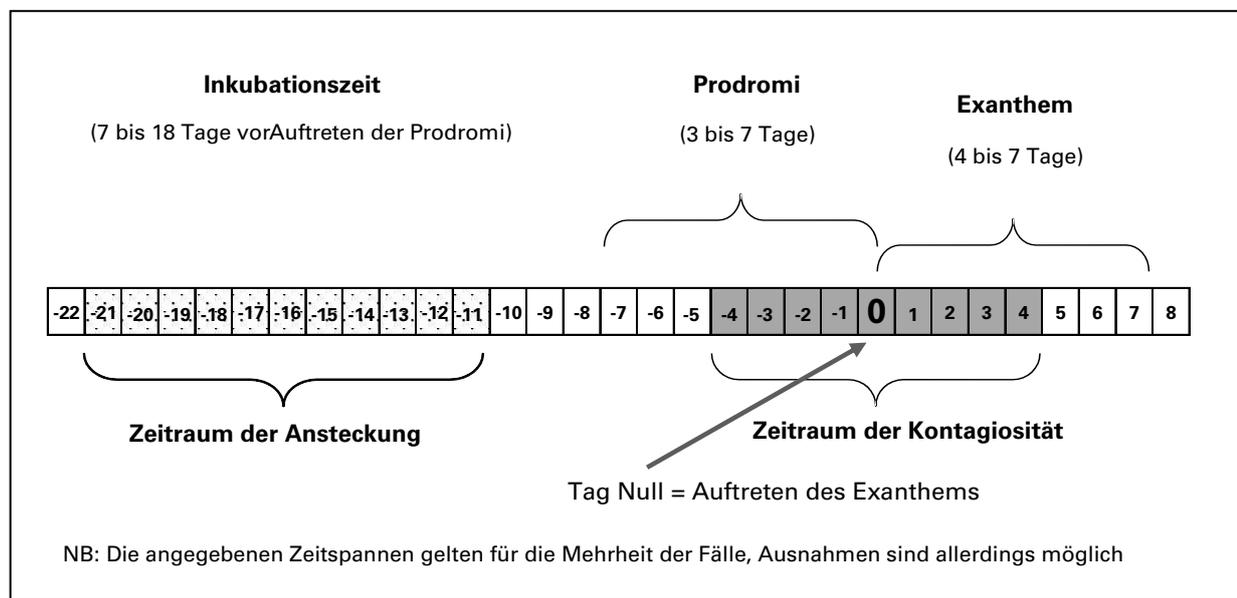
Da Masern hochansteckend sind (Basisreproduktionszahl $R_0=15-17$) (Anderson und May 1990), war vor Einführung der Impfung fast die gesamte Bevölkerung bereits vor dem Erwachsenenalter immun. Das Virus überträgt sich leicht durch Tröpfchen und Aerosol beim Niesen oder Husten oder durch direkten Kontakt mit Sekret aus dem Nasen-, Mund-, Rachen- oder Halsbereich. In der Luft oder auf kontaminierten Oberflächen bleiben Masernviren bis zu zwei Stunden infektiös. Infizierte Personen übertragen Masernviren 4 Tage vor bis 4 Tage nach Exanthembeginn, das heisst *bereits während* der Prodromalphase mit nur milden, unspezifischen Erkältungssymptomen. Weil der typische Hautausschlag erst nach vier Tagen folgt, missdeuten viele Erkrankte diese Vorsymptome als Erkältung, treffen keine Vorsichtsmassnahmen und können so viele nicht-immune Menschen in ihrem Umfeld anstecken. In Gruppen mit tiefer Durchimpfung breiten sich Masern auf diese Weise rasch aus. **Abbildung 1** zeigt den zeitlichen Verlauf ab einer Masern-Infektion bis zum Beginn der Kontagiosität und der Erkrankung, was entscheidend ist für mögliche Massnahmen der Öffentlichen Gesundheit. (BAG/OFSP 2013a). Die Sekundärerkrankungsrate bei nicht immunen Personen aus der näheren Umgebung der erkrankten Person ist hoch (~90 %).

In einer Systematischen Review von Greenwood et al. 2016 wurden anhand der Resultate von 773 Artikeln keinerlei Hinweis auf eine Übertragung des Masernimpfvirus von Mensch zu Mensch gefunden. (Greenwood et al. 2016)

Auch bei Geimpften, die sich im Rahmen einer Epidemie zwar mit Masern infizierten (IgM positiv) aber asymptomatisch blieben, gibt es keinerlei Hinweise auf eine Kontagiosität. (Lievano 2004) (Hickman et al. 2011) (Rota et al. 2011).

¹ Siehe die Liste «Häufig verwendete Abkürzungen».

Abbildung 1:
Zeitlicher Verlauf einer Maserninfektion, der kontagiösen Periode und des Exanthembeginns



[Quelle: Kantonsärztlicher Dienst Genf; adaptiert]. (BAG/OFSP 2013a)

2.2. Mumps

Auch das *Mumpsvirus* besteht aus einzelsträngiger RNA. Die Kontagiosität ist relativ hoch (Basisreproduktionszahl $R_0 = 10-12$) (Anderson und May 1990); die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Infizierte Personen sind 2 Tage vor bis 5 Tage nach den ersten klinischen Anzeichen (Fieber, weitere grippale Symptome und Schwellung der Ohrspeicheldrüsen) ansteckend. Das Virus kann auch durch asymptomatisch infizierte Personen übertragen werden. (Henle 1948) (CDC 2008c). In seltenen Einzelfällen wurde auch eine Übertragung eines Mumpsimpfvirus (Stämme Urabe Am 9, L-Zagreb und Leningrad-3) von Mensch zu Mensch beobachtet. (WHO/OMS 2007, 2010)

Bei einer innerfamiliären Exposition beträgt die Sekundärerkrankungsrate etwa 65 % (Ceyhan et al. 2009).

2.3. Röteln

Das *Rubellavirus* enthält einzelsträngige RNA. Es sind 13 Genotypen bekannt, die zu einem identischen klinischen Bild führen. Die Kontagiosität ist mässig (Basisreproduktionszahl $R_0 = 7-8$) (Anderson und May 1990). Vor Einführung der Rötelnimpfung waren etwa 20 % der Erwachsenen seronegativ (Witte et al. 1969). Bei einer Exposition innerhalb einer geschlossenen Gemeinschaft oder in der Familie kann die Sekundärerkrankungsrate jedoch hoch sein (> 70 %). Die Übertragung mittels Tröpfchen beginnt 7 Tage vor dem Auftreten des Exanthems und hält 5 bis 7 Tage darüber hinaus an. Inapparente Infektionen sind ebenso ansteckend wie symptomatische Infektionen (Best und O'Shea 1995). Im Gegensatz hierzu wurde in Bezug auf die Impfviren keinerlei Kontagiosität beobachtet. (Veronelli 1970)

3. Klinik

3.1. Masern

Masern verlaufen in zwei Krankheitsphasen. Die **Inkubationszeit** bis zur *ersten Phase* beträgt im Durchschnitt 8 bis 10 Tage (Extreme zwischen 7 und 18 Tagen). Diese erste, unspezifische Prodromalphase beginnt mit grippeartigen Symptomen wie Fieber, Husten, Schnupfen und einer (nicht-eitrigen) Konjunktivitis. Nach 2 bis 3 Tagen können auf der Mundschleimhaut an der Innenseite der Wangen kleine (ca. 1 mm), zum Teil konfluierende weissliche Flecken (Koplik-Flecken) auftreten. Dabei ist man bereits 4 Tage vor dem Exanthembeginn bis 4 Tage danach ansteckend.

Ungefähr 4 Tage (Extreme zwischen 3 und 7 Tagen) nach Beginn der Symptome folgt die *zweite Phase* mit hohem Fieber, Appetitlosigkeit, starkem Krankheitsgefühl, Bettlägerigkeit und dem charakteristischen, makulopapulösen Masernexanthem (**Abb. 2 und 3**). Von der Anste-

ckung bis zum Exanthembeginn dauert es durchschnittlich rund 14 Tage (Extreme zwischen 10 und 21 Tagen). In der Regel breitet sich das Exanthem beginnend vom Nacken auf das Gesicht und dann auf den ganzen Körper aus. Die Flecken können konfluieren. Nach 5 bis 6 Tagen verschwindet der Ausschlag langsam. Bei komplikationslosem Verlauf dauert diese zweite Krankheitsphase zwischen 4 und 7 Tagen (BAG/OFSP 2013a) (Robert Koch-Institut (RKI) 2010) (WHO/OMS 2009c) (WHO/OMS 2016a). Praktisch alle Masernerkrankten weisen nach der Erkrankung vorübergehend eine Immunschwäche auf.

Gegen Masern existiert **keine** antivirale **Behandlung**. Die einzige therapeutische Möglichkeit ist symptomatisch.



Abb. 2 und 3: Masernexanthem am dritten Tag nach Exanthembeginn (beide Bilder) [Quelle: CDC – Centers of Disease Control and Prevention. PHIL Photo ID# 3168 & ID#1150; <https://phil.cdc.gov/phil/imageidsearch.asp>].

Komplikationen

In rund 10% der Fälle führen Masern zu verschiedenen, teils schweren Komplikationen. Einen Überblick gibt **Tabelle 2**. In Ländern mit mittlerem und hohem Entwicklungsstand beträgt die **Sterblichkeit** 1–3 pro 10 000 Fälle (Orenstein Walter A. & Offit P.A. 2013). In Ländern mit niedrigem Entwicklungsstand wird insbesondere bei Mangelernährung (Vitamin A Defizit) und bei mangelhafter medizinischer Versorgung generell eine deutlich höhere Mortalität festgestellt.

Bei praktisch allen Erkrankten hat eine Maserninfektion eine **vorübergehende, aber ausgeprägte immunschwächende Wirkung**. Sie beeinträchtigt vor allem die zelluläre Immunabwehr und verursacht eine ausgeprägte

Lymphozytopenie (Fugier-Vivier et al. 1997) (Okada et al. 2000) (Kerdiles et al. 2006) (Griffin 2010) sowie eine Störung der Zytokinreaktionen und der Lymphozytenproliferation, die als Antwort auf eine bakterielle Superinfektion erforderlich wären (Schneider-Schaulies und Schneider-Schaulies 2009). Dies gilt momentan als eine der Hauptursachen der masernbedingten Sterblichkeit bei Säuglingen (Avota et al. 2010). Diese temporäre Schwächung des Immunsystems ist so ausgeprägt und anhaltend, dass bei Kindern während zwei bis drei Jahren nach einer Masernerkrankung eine erhöhte Sterblichkeit durch Infektionskrankheiten insgesamt beobachtet wurde (Mina et al. 2015).

Respiratorische Komplikationen können alle Abschnitte der Atemwege betreffen und auch im HNO-Bereich Entzündungen hervorrufen. Am häufigsten äussern sie sich in einer (meist bakteriellen, seltener viralen) **akuten Otitis media** (7–9 %) oder in einem Befall der Lungen vom Typ **Bronchopneumonie** oder **interstitielle Pneumonie** (1–6 %) (Yano et al. 2005) (Orenstein Walter A. & Offit P.A. 2013). Auch weitere respiratorische Erkrankungen (**Tracheobronchitis** sowie Laryngotracheitis, die sich klinisch als **Pseudokrupp** äussert) können auftreten. Bei Erwachsenen sind mittelschwere pulmonale Komplikationen häufiger. Die sehr schweren Formen sind jedoch eher für Kinder typisch und sie sind die Hauptursache der masernbedingten Sterblichkeit in dieser Altersgruppe.

Eine akute postinfektiöse **Enzephalitis** tritt mit einer Gesamthäufigkeit von 1–2 pro 1000 Fällen auf (Orenstein Walter A. & Offit P.A. 2013). Die Häufigkeit ist bei Erwachsenen höher als bei Kindern. Mindestens 50 % der Betroffenen erleiden bleibende Schäden des Zentralnervensystems. Ursache ist eine immunvermittelte Zerstörung der Myelinhüllen der Nervenzellfortsätze.

Die **subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE)** ist eine Spätkomplikation der Masern; sie ist auf das Fortbestehen von Masernviren im Gehirngewebe zurückzuführen. Diese degenerative Erkrankung des Zentralnervensystems ist durch fortschreitende mentale und motorische Regression gekennzeichnet, deren erste Symptome vier bis zehn Jahre nach der Masernerkrankung auftreten. Sie ist unheilbar und führt via ein komatöses Stadium zum Tod. Frühe Beobachtungen aus den USA vor Einführung der Impfung gingen von einer Häufigkeit von 1 pro 100 000 Masernfälle aus, wobei männliche Patienten etwas häufiger betroffen schienen. Das Risiko einer SSPE ist insbesondere dann erhöht, wenn die Masernerkrankung in den ersten beiden Lebensjahren auftritt (Orenstein Walter A. & Offit P.A. 2013) (Rima 1994) (Dy-ken 2001). Neuere Beobachtungen aus den USA zeigen, dass die SSPE häufiger vorkommt als zuvor angenommen: Zwischen 1988 und 1991 betrug die SSPE-Inzidenz (im Verhältnis zu den gemeldeten Masernfällen) 1 zu 1400 für Kinder, die im Alter unter fünf Jahren erkrankten, und 1 zu 600 für Kinder, die im Alter unter zwölf Monaten an Masern erkrankten (Wendorf und Glaser 2016). In Deutschland wird die SSPE-Inzidenz auf 1 zu 3300 bis 1 zu 1700 geschätzt für Kinder, die im Alter unter fünf Jahren an Masern erkrankten (Schönberger et al. 2013).

Möglich ist auch eine **Thrombozytopenie** (mit oder ohne klinische Manifestation in Form einer Purpura), manchmal mit fatalem Ausgang (Englehardt und Hinman 1980). Dies hängt mit dem Schweregrad der Entzündungserscheinungen zusammen, die mit der viralen Infektion einhergehen, oder mit den Auswirkungen einer bakteriellen Superinfektion und somit fast ausschliesslich mit den pulmonalen und zerebralen Schädigungen.

Eine **Hospitalisation** und oft auch intensivmedizinische Behandlung erfordern in der Regel die **pulmonalen und zerebralen Komplikationen** der Masern. Auch die

akute Otitis media trägt trotz ihrer Gutartigkeit wesentlich zur Krankheitslast der Masern bei, da eine bakterielle Superinfektion als Komplikation häufig ist und eine Antibiotikatherapie erfordert.

2007–2016 wurden in der Schweiz 5359 Masernfälle gemeldet. Davon wiesen 5 % (245) eine akute Otitis media, 4 % (217) eine Pneumonie und 0,2 % (9) eine akute Enzephalitis auf. Zudem mussten 9 % der Erkrankten (475) aufgrund der Schwere der akuten Erkrankung oder einer Komplikation hospitalisiert werden (Richard und Masserey-Spicher 2009) (BAG/OFSP 2013b).

Diagnose der Masern

Die Diagnose wird vor allem anhand des klinischen Bildes und aufgrund von PCR Analysen gestellt. Jeder **Verdachtsfall** (Trias: 1. Fieber, 2. makulopapulöses Exanthem, 3. Husten, Rhinitis oder Konjunktivitis) muss sofort innerhalb von 24 Stunden dem kantonsärztlichen Dienst gemeldet werden (www.bag.admin.ch/infreporting).

Der kantonsärztliche Dienst kann dazu auffordern, einen Rachen-Abstrich zu nehmen, welcher für PCR- und Genotypisierungsanalysen an das Nationale Referenzzentrum für Masern und Röteln in Genf (im HUG) zu senden ist (www.hug-ge.ch/laboratoire-virologie/). Die Probe sollte innerhalb von drei Tagen nach Exanthembeginn entnommen werden. Besteht isoliert ein sporadischer Masernverdachtsfall, so sollte immer ein Abstrich zur Genomanalyse entnommen werden.

Die Kenntnis einer kürzlichen Exposition gegenüber Masernviren kann für die Diagnosestellung wegweisend sein, vor allem in der unspezifischen Prodromalphase. Die charakteristischen Koplik-Flecken auf der Mundschleimhaut können (in der Prodromalphase) diagnostisch zielführend sein.

Die Serologie (Nachweis von spezifischen IgM im Serum) ist wenig sensitiv, falsch negative Ergebnisse sind nicht selten (30 bis 40 % in den ersten drei Tage nach Auftreten des Exanthems). Sie ist deshalb *nicht* die Methode der Wahl zur Bestätigung der Diagnose (BAG/OFSP 2013a). Masernspezifische IgM-Antikörper können bereits am Tag des Exanthembeginns positiv sein. In 20 % sind sie jedoch erst vier bis fünf Tage danach positiv, und fallen innert vier bis acht Wochen auf Werte ab, die nicht mehr detektierbar sind. Klinische Proben sollten wann immer möglich innert 7 Tagen nach Exanthembeginn gewonnen werden, jedoch maximal bis zum 10. Tag. (CDC April/2015a). Hingegen weisen PCR-Analysen am Tag des Exanthems und an den folgenden drei Tagen eine sehr hohe Sensitivität auf.

3.2. Mumps

Die **Inkubationszeit** bis zum Beginn der Parotitis beträgt im Durchschnitt 16–18 Tage (Extreme zwischen 12 und 28 Tagen).

Eine erkrankte Person ist i. d. R. 2 Tage vor bis 5 Tage nach Krankheitsbeginn ansteckend, in seltenen Fällen jedoch bereits 7 vor bis 15 Tage nach Beginn der Parotitis. Auch asymptomatisch Infizierte können ansteckend sein. Die typischen **Symptome** sind zu Beginn Fieber, gelegentlich begleitet von anderen grippalen Symptomen. Bei rund 70 % der Erkrankten tritt kurz danach eine meist beidseitige (75 %) Entzündung der Parotiden (Ohrspeicheldrüsen) auf, die als Schwellung der Wangen imponiert (**Abb. 4**).



Abb. 4: Kind mit Mumps und ausgeprägter Schwellung mehrerer Speicheldrüsen [Quelle: CDC – Centers of Disease Control and Prevention. PHIL Photo ID#130; <https://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=130>].

Komplikationen

Komplikationen von Mumps können bei einer symptomatischen, wie auch während einer stummen Infektion auftreten (Philip, RN 1995). Für alle Altersgruppen und beide Geschlechter zusammen sind die folgenden Komplikationen am häufigsten (in absteigender Reihenfolge): Meningismus (13 %) (Wehner et al. 2000), Meningitis (5–15 %) (WHO/OMS 2001b) (Galazka AM 1999) und Enzephalitis (bis 0,5 %) (Galazka AM 1999) (Orenstein W. A. & Offit P. A. 2013). Bei Erwachsenen treten diese Komplikationen insgesamt häufiger auf als bei Kindern.

Ausschliesslich bei Erkrankten ab der Pubertät besteht zudem die Gefahr von Komplikationen, welche die Geschlechtsorgane betreffen: Orchitis (rund ein Drittel der Fälle), Mastitis (rund 30 %) und Oophoritis (1–5 %). Meist treten die Orchitis und die Oophoritis einseitig auf. Das Risiko einer anschliessenden Unfruchtbarkeit wird als äusserst gering eingeschätzt (Philip, RN 1995) (Punab et al. 2017).

Im Gegensatz zu den oben erwähnten «Gonadenkomplikationen» ist die isolierte Hypakusis (d. h. ohne begleit-

Obwohl der entzündliche Befall der Parotiden die weitest konstanteste klinische Manifestation ist, kann die Infektion alle Speicheldrüsen sowie das exokrine Gewebe des Pankreas, die Meningen und das Cochlea-Epithel befallen. Dies kann abdominelle Schmerzen, Meningismus, eine (i. d. R. spontan abheilende) aseptische Meningitis oder eine sensorische Taubheit auslösen. Die Meningitis kann isoliert, d. h. ohne begleitende Parotitis, oder vor dieser auftreten. Das Fieber dauert in der Regel weniger als sechs Tage, während die Parotisschwellung mindestens eine Woche anhält. Rund 15–30 % aller Infektionen verlaufen asymptomatisch. Gegen Mumps existiert **keine** antivirale **Behandlung**.

tende Meningitis/Enzephalitis) eine typisch pädiatrische Komplikation. Die vorübergehende oder bleibende Hörstörung kann ein- oder beidseitig auftreten und ist oft von Vertigo (Drehschwindel) begleitet (Galazka AM 1999). Die häufigste Form ist eine vorübergehende Störung ohne funktionelle Spätfolgen (~1/50 Fälle), während eine bleibende Störung mit starker Schwerhörigkeit oder Taubheit relativ selten auftritt (~1/20000 Fälle) (Falk 1989).

Die mit Mumps verbundene Letalität beschränkt sich auf Fälle mit Enzephalitis und ist sehr niedrig (rund 1 % dieser Fälle) (Hayden et al. 1978) (siehe **Tabelle 2**).

Diagnose von Mumps

Bei Vorliegen einer Parotitis ist die Mumpsdiagnose klinisch einfach zu stellen. Ein Bestätigungstest ist nur selten erforderlich. Besteht keine Parotitis, ist die Diagnose schwieriger und erfordert einen serologischen Test oder den Nachweis des Virus im Speichel oder in der Zerebrospinalflüssigkeit.

3.3. Röteln

Die **Inkubationszeit** zwischen der Virusexposition und dem Exanthembeginn dauert meist 14–17 Tage, kann jedoch zwischen 13 und 21 Tagen liegen.

Eine kranke Person ist bereits 7 Tage vor, bis 5–7 Tage nach Auftreten des Exanthems ansteckend. Auch Neugeborene mit CRS können über mehrere Wochen nach Geburt ansteckend sein.

Zu den **Symptomen** zählen eine generalisierte Lymph-Hyperplasie (Polyadenopathie, vor allem der retroaurikulären und posterioren zervikalen Lymphknoten) sowie mittelhohes Fieber, das nur selten über 38° C steigt, gefolgt von einem relativ unspezifischen feinfleckigen Exanthem (**Abb. 5**). Falls vorhanden, hält das mittel-

hohe Fieber fünf bis sieben Tage und das Exanthem zwei bis vier Tage an. Die Polyadenopathie ist während mehreren Wochen feststellbar.

Bei Erwachsenen tritt oft ein grippeartiges Prodromalsyndrom mit Kopfschmerzen und einer Konjunktivitis während einem bis fünf Tagen vor dem Exanthem auf. Bei Kindern verlaufen die Röteln hingegen meist symptomarm und mild. In der Regel tritt kein Fieber auf und die Krankheit beginnt meist mit dem Exanthem. Ein noch grösserer Anteil der Infektionen (25–50 %) als bei Mumps verläuft asymptomatisch.

Gegen Röteln existiert **keine** antivirale **Behandlung** (WHO/OMS 2000).



Abb. 5: Generalisiertes Rötelnexanthem (Bauchregion) [Quelle: CDC – Centers of Disease Control and Prevention. PHIL Photo ID#4514; www.cdc.gov/rubella/about/photos.html].

Komplikationen während der Schwangerschaft

Die Hauptkrankheitslast der Röteln resultiert aus der Infektion des Kindes in utero und dem kongenitalen Röteln-syndrom bei einer akuten Infektion einer Schwangeren. Bei einer Rötelninfektion der Mutter (symptomatisch oder inapparent) passieren die Viren in rund 90 % der Fälle die Plazentaschranke. Für das Kind in utero kann dies ohne Folgen bleiben. Oft kommt es jedoch zu einem Abort, einer Totgeburt oder zu bleibenden Schäden, die zum Zeitpunkt der Geburt oder manchmal erst nach Jahren apparent werden (Cooper und Preblud 2001).

Der Zeitpunkt der Infektion ist für die Häufigkeit, die Form und den Schweregrad des klinischen Syndroms entscheidend. Eine Infektion der Mutter in den ersten 8 bis 10 Gestationswochen, d.h. in der Phase der Organogenese, kann eine teratogene Wirkung mit einer schweren und ausgedehnten (multi-Organ) Schädigung des Embryos oder Fötus zur Folge haben. Die Übersichtsarbeit von de Santis (Santis et al. 2006) fasst die Häufigkeit bzw. das Risiko von Malformationen nach Trimenon zusammen (siehe **Tabelle 1**).

Das **kongenitale Röteln-syndrom** (CRS) geht mit Defekten am Herzen (z.B. offener Ductus arteriosus, Hypoplasie der A. pulmonalis), an den Augen (z.B. Katarakt, Retinopathie, Glaukom), am Innenohr (sensorineurale oder zentrale Schwerhörigkeit bzw. Gehörlosigkeit) oder mit einer Mikrozephalie einher.

Das grösste Risiko für den Fötus besteht zu Beginn der Schwangerschaft. Miller et al. beziffern das Risiko von kongenitalen Schädigungen bei einer Infektion bis zur 10. Schwangerschaftswoche auf 90 %, bei Infektion in der 11. und 12. Woche auf 33 %, in der 13. und 14. Woche auf 11 % sowie in der 15. und 16. Woche auf 24 % (insbesondere Taubheit). (Miller 1982) (WHO/OMS 2000) (Banatvala und Brown 2004).

Nach der 16. Woche sind Schädigungen selten, bis zur 20. Schwangerschaftswoche kann aber eine Schädigung des Innenohrs mit Gehörlosigkeit auftreten. Die Infektionen nach der 12. Woche betreffen i.d.R. nur ein Organ und jene, die nach der 20. Woche auftreten führen nicht zu Fehlbildungen. (Cooper und Preblud 2001).

Gelegentlich treten beim intrauterin infizierten Neugeborenen auch Meningoenzephalitis, Hepatosplenomegalie, Hepatitis, eine teils lebensbedrohliche Thrombozytopenie oder Störungen des Knochenwachstums auf. Nach der Neugeborenenperiode können bei Säuglingen mit kongenitalem Rötelsyndrom Wachstumsverzögerungen oder Entwicklungsstörungen auftreten. Eine Reihe von Anomalien zeigen sich erst später zu einem Zeitpunkt, wenn eine funktionelle Beeinträchtigung im Verlauf der psychomotorischen Entwicklung des Kindes apparent wird: Sprachlernstörungen, Störungen der mentalen und motorischen Entwicklung sowie Verhaltensstörungen.

Ausserdem wurde bei Einzelfällen eine subakut verlaufende «Progressive rubella panencephalitis» mit infauster Prognose beobachtet, die stark an die subakute sklerosierende Panencephalitis (SSPE) nach Masern erinnert (siehe 3.1.) (Cooper und Preblud 2001) (WHO/ OMS 2000).

Anhand der Extrapolation von Beobachtungen aus Grossbritannien (Tookey und Peckham 1999) auf die Bevölkerung der Schweiz wäre ohne flächendeckende Rötelnimpfung in unserem Land jährlich mit 25–35 Fällen des kongenitalen Rötelsyndroms und rund 90 Fehlgeburten wegen Röteln zu rechnen.

Tabelle 1:

Häufigkeit von Malformationen, nach Schwangerschaftsdrittel der Rötelninfektion der Mutter

Trimenon	Malformationen bei Neugeborenen und Kindern	Häufigkeit (%)
1	Augendefekte, kardiovaskuläre Defekte, Defekte im Zentralnervensystem, Taubheit, intrauterine Wachstumsverzögerung	38–100
2	Taubheit, Retinopathie, Mikrozephalie, (mentale) Entwicklungsverzögerung	4–60
3	Intrauterine Wachstumsverzögerung	0–18

Quelle: (Santis et al. 2006)

Weitere Komplikationen

Bei Kindern sind Röteln fast immer eine gutartige Erkrankung. Nur ausnahmsweise kommt es zu potenziell ernsthaften Komplikationen (thrombozytopenische Purpura 0,02 %, Enzephalitis 0,03 %) (Ozsoylu et al. 1978; Miller et al. 2001; Nieminen 1993; CDC 1998; Dwyer 1992) Die thrombozytopenische Purpura und die Enzephalitis sind meist leicht, kurz und heilen spontan ab; allerdings kann die Erstere mehrere Monate anhalten und die Letztere ist die einzige rötelnassoziierte Letalitätsursache. Gelenkkomplikationen, die mit der intrasynovialen Virusvermehrung zusammenhängen (Arthralgien und Arthritiden), sind bei Kindern eher selten (<20 %) (Kantor und Tanner 1962; Fraser et al. 1983).

Bei Erwachsenen sind eine Arthralgie oder eine Arthritis die häufigste Röteln-Komplikation: Bei 40 bis 70 % der erwachsenen Frauen mit Röteln – seltener bei Männern – tritt eine vorübergehende, jedoch oft sehr schmerzhafte Gelenkentzündung auf (Burgess et al. 1998; Tingle et al. 1986; Tingle et al. 1997). Selten werden ein Guillain-Barré-Syndrom und Enzephalitis beobachtet (Kantor und Tanner 1962; Fraser et al. 1983; WHO/OMS 2000, 2009b). Eine thrombozytopenische Purpura ist bei Erwachsenen sehr selten (siehe **Tabelle 2**).

Diagnose der Röteln

Die klinische Diagnose von Röteln ist oft schwierig, vor allem wegen der unauffälligen, unspezifischen Symptome. Das Rötelnexanthem kann mit anderen Infektionskrankheiten wie etwa Masern, Ringelröteln oder Scharlach sowie mit arzneimittel-bedingten Ausschlägen verwechselt werden. Besteht aufgrund der Anamnese und der Klinik ein Verdacht, sollte er durch serologische oder virologische Tests bestätigt werden.

3.4. Vergleich: Krankheitskomplikationen – UIE

Die nachfolgende **Tabelle 2** gibt einen vergleichenden Überblick inkl. Literaturangaben über die Häufigkeit von Komplikationen der drei Krankheiten einerseits sowie die Häufigkeit von Meldungen Unerwünschter Impferscheinungen (UIE) andererseits, jeweils in % oder pro 10000 Erkrankungen bzw. Impfungen.

Die Reihenfolge der aufgeführten Krankheitskomplikationen bzw. sich ähnlich manifestierender UIE's in der Tabelle richtet sich nach Lokalisation der Symptome: Zunächst **systemische Störungen / Erkrankungen** (Immunsystem, Blut, allergische Reaktionen und Fieber), gefolgt von eher **lokalisierten Störungen / Erkrankungen** (Nervensystem, Augen, Ohren, Atemwege, endokrine Drüsen, Gonaden (inkl. Infektion in der Schwangerschaft), Gastrointestinaltrakt, Gelenke und Haut) und schliesslich **drei Indikatoren** (Hospitalisationen, Todesfälle und verursachte Kosten).

Bei der **Interpretation der Tabelle** ist zu beachten, dass die Art und der Schweregrad der jeweiligen Störung/Erkrankung als Krankheitskomplikation nicht direkt mit der UIE vergleichbar ist. Alle aufgeführten Störungen/Erkrankungen (ausser Anaphylaxie) treten nach einer MMR-Impfung meist überhaupt nicht auf bzw. sie treten um ein Vielfaches häufiger bei einer der drei Krankheiten Masern, Mumps oder Röteln als Krankheitskomplikation auf, als nach einer MMR-Impfung.

Tabelle 2

Häufigkeit von Komplikationen bei einer Masern-, Mumps- und Rötelerkrankung und Meldungen vermuteter unerwünschter Impferscheinungen nach MMR-Impfung

Störung / Erkrankung	Krankheit / Komponente	Häufigkeit von Krankheits-Komplikationen in % oder pro 10000 Erkrankte	Ref. (a)	Häufigkeit von Meldungen vermuteter unerwünschter Impferscheinungen nach MMR-Impfung (UIE) in % oder pro 10000 MMR-Impfungen	Ref. (b)
Störung des Immunsystems	Masern	>95 % (fast alle Erkrankten erleiden eine Störung des Immunsystems (während Wochen bis Monaten))	1 a	Keine (im Gegenteil: die Impfung stärkt das Immunsystem spezifisch!)	
Klinisch relevante Thrombozytopenie (Abnahme der Blutplättchen mit verstärkter Blutungsneigung)	Masern	3,3 pro 10000 Erkrankte	2 a	0,25–0,33 pro 10000 Geimpfte; leicht, v. a. bei Kindern (rund 2–3 Wochen nach Impfung)	2 b
	Röteln	2 pro 10000 Erkrankte; v. a. bei Kindern	3 a		
Anaphylaxie (allergischer Schock)	MMR	0		0,01–0,1 pro 10000 Geimpfte; v. a. bei vorbestehender Allergie	4 b
Fieber	Masern	>95 % (fast alle Erkrankten); in der Regel hohes Fieber	5 a	3–18 % , meist nur leichtes Fieber; Säuglinge und Kinder häufiger als Erwachsene (i. d. R. 7–14 Tage nach Impfung)	5 b
	Mumps	rund 50–80 %; Fieber meist mittelhoch	6 a		
	Röteln	<40 %; meist nur leichtes Fieber	7 a		
Fieberkrämpfe	Masern	50–80 pro 10000 Erkrankte; v. a. bei Säuglingen und Kleinkindern	8 a	2,5–8,7 pro 10000 Geimpfte; v. a. bei Säuglingen und Kleinkindern (i. d. R. 7–14 Tage nach Impfung)	8 b
Aseptische Meningitis (Hirnhautentzündung)	Mumps	5–15 % (je nach Alter); meist ohne bleibende Schäden	9 a	0,006–0,1 pro 10000 Geimpfte (Jeryl-Lynn Stamm: Zusammenhang fraglich)	9 b
Enzephalitis (Gehirnentzündung) Bleibende Schäden: 20–25 % Letalität: rund 30 %	Masern	5–20 pro 10000 Erkrankte; Erwachsene häufiger als Kinder	10 a	<0,005–0,01 pro 10000 Geimpfte (Zusammenhang fraglich)	10 b
	Mumps	2–50 pro 10000 Erkrankte	11 a		11 b
	Röteln	1–2 pro 10000 Erkrankte	12 a		
SSPE (subakute sklerosierende Panenzephalitis) Letalität: 100 %	Masern	Säuglinge: 2–16 pro 10000 Erkrankte Alter > 5 Jahre: 0,5–0,9 pro 10000 Erkrankte	13 a	0 Keine Fälle in ursächlichem Zusammenhang bekannt	
Erblindung		sehr häufig bei Mangelernährung und/oder Vitamin-A-Mangel	14 a		
Vorübergehende Taubheit (hochfrequente Töne)	Mumps	3–5 %	15 a		
Bleibende Taubheit (alle Tonfrequenzen)		0,5 pro 10000 Erkrankte; oft einseitig, gelegentlich beidseitig			
	Röteln	rund 40 % der CRS-Fälle	16 a		
Otitis media (Mittelohrentzündung)	Masern	7–9 %; v. a. bei Kindern	17 a		
Pneumonie (Lungenentzündung) Ursache für rund 60 % aller Masern Todesfälle		1–6 %; Kinder häufiger als Erwachsene	18 a		

UIE.5. Unerwünschte Impferscheinungen

Tabelle 2 (Forts.)

Häufigkeit von Komplikationen bei einer Masern-, Mumps- und Rötelerkrankung und Meldungen vermuteter unerwünschter Impferscheinungen nach MMR-Impfung

Störung / Erkrankung	Krankheit / Komponente	Häufigkeit von Krankheits-Komplikationen in % oder pro 10000 Erkrankte	Ref. (a)	Häufigkeit von Meldungen vermuteter unerwünschter Impferscheinungen nach MMR-Impfung (UIE) in % oder pro 10000 MMR-Impfungen	Ref. (b)
Parotitis (Speicheldrüsen-entzündung und -schwellung)	Mumps	60–70 % (kann je nach Altersklasse 50 % bis 95 % betragen), in rund 70 % bilateral	19 a	1–2 % (meist nur einseitig und schmerzlos, i. d. R. 10–14 Tage nach Impfung)	19 b
Orchitis (Hodenentzündung; bei Männern nach der Pubertät)		12–66 % aller Erkrankten (♂), in rund 1/3 der Fälle beidseitig, selten Fertilitätseinbusse	20 a	<0,01 pro 10000 Geimpfte (♂); keine Fertilitätseinbusse	20 b
Oophoritis (Eierstockentzündung; bei Frauen nach der Pubertät)		1–5 % aller Erkrankten (♀), extrem selten Fertilitätseinbusse	21 a	0 Keine Fälle in ursächlichem Zusammenhang bekannt	
Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse)		2–5 %	22 a		
Abort (Fehlgeburt; bei Infektion der Mutter während Schwangerschaft)	Masern	bis zu 15 %	23 a	(Die Impfung ist für Schwangere kontraindiziert ; siehe hierzu Kapitel 6.6) Keine Fälle von CRS nach Impfung bekannt, auch nicht bei unbeabsichtigter Impfung in der Frühschwangerschaft. (Theoretisch berechnetes maximales Risiko: 0.0–0.2 %)	24 b
	Röteln	rund 4 %	24 a		
CRS (kongenitales Rötelsyndrom; beim Kind bei Infektion der Mutter während der Schwangerschaft)		Verschiedene Schädigungen beim Neugeborenen: in bis zu 90 % bei Infektion vor 11. Schwangerschaftswoche, ca. 33 % in Woche 11+12, ca. 11 % in Woche 13+14, danach bis zur Woche 18 vorwiegend isolierte Taubheit	25 a		
Diarrhoe (Durchfall)	Masern	rund 8 % (v. a. Säuglinge, Kleinkinder und Erwachsene > 30 Jahre)	26 a	0 Keine Fälle in ursächlichem Zusammenhang bekannt	
Polyarthrit (schmerzhafte Gelenkentzündung)	Röteln	Arthritis (Gelenkentzündung, i. d. R. schmerzhaft): erwachsene Frauen: 40–70 % , Kinder und erwachsene Männer: <15 % meist stark, anhaltend über ca. 3–10 Tage (meist 1–2 Wochen nach Erkrankung)	27 a	Praktisch nur bei erwachsenen Frauen: – Arthralgie (Gelenkschmerzen): 21–25 % – Arthritis (Gelenkentzündung): 9–15 % ; gelegentlich stark, meist kurz (1–3 Wochen nach Impfung)	27 b
Exanthem (Hautausschlag)	Masern	>95 % (fast alle Erkrankten; ausser bei zellulärer Immunschwäche)	28 a	2–5 % meist schwach und fleckig (i. d. R. 7–14 Tage nach Impfung)	28 b
	Röteln	50–80 %	29 a		
Hospitalisationen	Masern	Schulkinder: 100–250 pro 10000 Erkrankte; Schweiz 2003: 15%; 2006–2009: 8 %	30 a	0,2–0,3 pro 10000 Geimpfte ; meist aufgrund von Fieberkrämpfen	30 b
Todesfälle	Masern	4–20 pro 10000 Erkrankte	31 a	0 (extrem seltene ursächlich mit der Impfung zusammenhängende Einzelfälle wurden beschrieben, v. a. bei Immunsupprimierten); Grössenordnung: 1 pro 100 Millionen (!) Geimpfte	31 b
	Mumps	1 pro 10000 Erkrankte	32 a		
Kosten direkte (medizinische)	Masern	CHF 36–50 Mio. pro 10000 Erkrankte	33 a	CHF 1,4 Mio. pro 10000 Geimpfte (mit 2 Dosen)	33 b
	Mumps	(Krankheitskosten-Schätzungen für die Schweiz fehlen)			
	Röteln				
(Autismus)	<i>keine</i>	Masern-, Mumps- oder Rötelerkrankungen oder Impfungen sind nicht verantwortlich für Autismus; Autismus hat andere Ursachen. Die Resultate mehrerer qualitativ hochstehender, von unabhängiger Seite durchgeführter Untersuchungen aus verschiedenen Ländern schliessen einen kausalen Zusammenhang zwischen Impfungen und Autismus aus. (Referenzen: siehe 6.5.4.)			

Tabelle 1: Quellen:

- 1 a (Fugier-Vivier et al. 1997; Okada et al. 2000; Kerdiles et al. 2006; Schneider-Schaulies und Schneider-Schaulies 2009; Avota et al. 2010; Griffin 2010; Mina et al. 2015)
 2 a (CDC 1998; American Academy of Pediatrics (AAP) 2000)
 2 b (Nieminen 1993; Watson et al. 1998; CDC 1998; Miller et al. 2001; WHO/OMS 2014)
 3 a (CDC 1998; Watson et al. 1998; Ward 2000)
 4 b (D'Souza et al. 2000; Ward 2000; WHO/OMS 2014)
 5 a diverse (inkl. Standard-Lehrbücher)
 5 b (Watson et al. 1998; Ward 2000; WHO/OMS 2014)
 6 a diverse (inkl. Standard-Lehrbücher)
 7 a diverse (inkl. Standard-Lehrbücher)
 8 a (Watson et al. 1998; Ward 2000; American Academy of Pediatrics (AAP) 2000; CDC April/2015a)
 8 b (Farrington et al. 1995; Ward 2000; Barlow WE. 2001; WHO/OMS 2014)
 9 a (Miller 1964a; Fraser et al. 1983; Koskiniemi und Vaehri 1989; CDC 1998; Galazka AM 1999; American Academy of Pediatrics (AAP) 2000; Ward 2000; WHO/OMS 2007, 2014)
 9 b (Fenichel 1999; Chen et al. 2000; Mäkelä et al. 2002; WHO/OMS 2010, 2014)
 10 a (Miller 1964a; Koskiniemi und Vaehri 1989; van den Hof et al. 2002)
 10 b (Burgess et al. 1998; CDC 1998; D'Souza et al. 2000; Dittmann et al. 2002; Institute of Medicine (IOM) 2012; WHO/OMS 2014)
 11 a (Galazka AM 1999; American Academy of Pediatrics (AAP) 2000; Ward 2000; WHO/OMS 2010; Orenstein W. A. & Offit P. A. 2013; CDC April/2015b)
 11 b (Burgess et al. 1998)
 12 a (WHO/OMS 2000)
 13 a (Bellini 2005; Schönberger et al. 2013; Wendorf und Glaser 2016)
 14 a (WHO/OMS 2009c)
 15 a (WHO/OMS 2000, 2010; CDC 2015)
 16 a (WHO/OMS 2000, 2011)
 17 a (Yano et al. 2005; CDC 2015)
 18 a (CDC 2015)
 19 a (WHO/OMS 2010; CDC 2015)
 19 b (WHO/OMS 2014)
 20 a (Philipp, RN 1995; Galazka AM 1999; CDC 2015)
 20 b (WHO/OMS 2014) Einzelfallmeldungen/Case Reports
 21 a (Hviid et al. 2008; CDC 2015)
 22 a (Falk 1989; WHO/OMS 2007; Hviid et al. 2008)
 23 a (Ali und Albar 1997; Guillet et al. 2012; CDC April/2015a)
 24 a (Miller 1982)
 24 b (WHO/OMS 2000; Castillo-Solorzano et al. 2011)
 25 a (Miller 1982; Kadoya et al. 1998; Sullivan et al. 1999; WHO/OMS 2000; Banatvala und Brown 2004; Duszak 2009)
 26 a (Perry und Halsey 2004; CDC 2015)
 27 a (Tingle et al. 1986; Burgess et al. 1998; WHO/OMS 2009b)
 27 b (Tingle et al. 1986; Tingle et al. 1997; Burgess et al. 1998; WHO/OMS 2014)
 28 a (WHO/OMS 2009c; Orenstein W. A. & Offit P. A. 2013)
 28 b (WHO/OMS 2014)
 29 a (WHO/OMS 2009b)
 30 a (Hugonnet et al. 2005; BAG/OFSP 2013b, 2013a)
 30 b (D'Souza et al. 2000)
 31 a (Hennessey 1999; van den Hof et al. 2002; CDC April/2015a)
 31 b (Ward 2000) Einzelfallmeldungen/Case Reports
 32 a (WHO/OMS 2007)
 33 a (BAG/OFSP 2012a)
 33 b (BAG/OFSP 2012a)

4. Gruppen mit erhöhtem Risiko

4.1. Masern

Expositionsrisiko:

Ein erhöhtes **Expositionsrisiko** besteht:

- in einem ungenügend geimpften Umfeld, insbesondere in Strukturen mit vielen ungenügend geimpften Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen (Kindertagesstätte, Kindergarten, Schule);
- während eines Masernausbruchs oder einer Masernepidemie;
- bei Aufenthalt oder Reise in ein Land/eine Region mit ungenügender Durchimpfung (einige Staaten Afrikas, Asiens und Europas).

Komplikationsrisiko:

Prinzipiell können alle an Masern Erkrankten Komplikationen entwickeln. Die Häufigkeit von Komplikationen allgemein und von bestimmten Komplikationen hängt jedoch vom Alter und von der Immunkompetenz der Erkrankten ab. Ein **erhöhtes Risiko** für **Komplikation** sowie einen schweren oder letalen Krankheitsverlauf besteht:

- für **Frühgeborene** (da ein Grossteil der schützenden mütterlichen Antikörper erst am Ende der Schwangerschaft auf das Kind übertragen werden);
- für **Kleinkinder unter drei Jahren und insbesondere für Säuglinge** ist das Risiko für die meisten Komplikationen der Masern, einschliesslich des Sterberisikos, deutlich erhöht. Das Risiko einer SSPE ist deutlich höher, wenn die Masernerkrankung in den ersten beiden Lebensjahren erfolgt ist (Rima 1994; Dyken 2001; Orenstein W. A. & Offit P. A. 2013; Schönberger et al. 2013).
- **Jugendliche und Erwachsene ab dem Alter von 15 Jahren** haben hingegen ein erhöhtes Komplikationsrisiko für Diarrhoe und Enzephalitis (Miller 1964a, 1964b; Barkin 1975; Orenstein W. A. & Offit P. A. 2013).
- für **Schwangere** (erhöhtes Risiko einer pulmonalen Beeinträchtigung);
- bei **Unter- und Mangelernährung**, insbesondere bei einem Vitamin-A-Defizit (hohes Erblindungsrisiko);
- bei allen Arten von **Immundefizienz** (angeboren, medikamentös oder aufgrund einer Grunderkrankung). Auch hier besteht wie bei Säuglingen und Kleinkindern ein höheres Risiko für eine SSPE (Koppel et al. 1996);
- bei angeborenen **neurologischen** Erkrankungen, einschliesslich Kinder mit Down-Syndrom (Miller 1964a, 1964b; Barkin 1975).

4.2. Mumps

Ein erhöhtes **Expositionsrisiko** besteht in denselben Situationen wie für Masern (siehe oben), allerdings sind eher ältere Kinder, Jugendliche und jüngere Erwachsene betroffen (Wehner et al. 2000). Mumpsausbrüche treten meist in Kinderheimen, Internatsschulen, Kasernen und Gefängnissen auf (Galazka AM 1999).

Erhöhtes **Komplikationsrisiko**: Obschon Mumps im Allgemeinen eine mild verlaufende Erkrankung ist, treten ab dem 15. Altersjahr vermehrt Komplikationen der Geschlechtsorgane (Orchitis bei Männern), Oophoritis und Mastitis bei Frauen) auf. Auch Meningitis und Enzephalitis sind bei Jugendlichen und Erwachsenen häufiger. Im Gegensatz dazu ist die «isolierte» Hypakusis (d.h. ohne

Meningitis/Enzephalitis) eine typisch pädiatrische Komplikation. Während der Schwangerschaft ist das Risiko von Spontanaborten erhöht (Galazka AM 1999; Wehner et al. 2000; Hviid et al. 2008).

4.3. Röteln

Ein erhöhtes **Expositionsrisiko** besteht in ähnlichen Situationen wie für Masern und Mumps (siehe oben). Es sind eher Kinder im Schulalter, Jugendliche und jüngere Erwachsene betroffen.

Erhöhtes **Komplikationsrisiko**:

- Infektion in der Schwangerschaft: Rötelnembryopathie und konnatale Röteln stellen die hauptsächliche Krankheitslast der Röteln dar.
- Knapp 70 % aller erwachsenen Frauen mit Röteln sind von schmerzhaften Gelenkentzündungen betroffen;
- Kinder haben ein höheres Risiko für Thrombozytopenie und Enzephalitis (WHO/OMS2009b).

5. Epidemiologie und Durchimpfung

5.1. Masern

Situation vor Einführung der Impfung

Vor Einführung der Impfung wurden > 90 % aller Kinder vor ihrem zehnten Geburtstag mit Masern infiziert (WHO / OMS 2009a). So waren 1963 in Grossbritannien 4 % der Masernkranken Säuglinge, 93 % waren zwischen einem und neun Jahre alt, und nur 3 % erkrankten in späterem Alter. Trotz dieser für Komplikationen «günstigen» Altersverteilung hatten 7 % der Erkrankten Komplikationen, die zu einer ärztlichen Konsultation führten (Miller 1964a, 1964b). Ähnliche Zahlen liegen für die 1960er-Jahre für die USA vor: 1 von 15 an Masern erkrankten Personen zeigte einen Verlauf mit Komplikationen (Barkin 1975).

Die Letalität lag bei 1 von 1000 gemeldeten Masernfällen bzw. bei 1 von 10 000 geschätzten Masernfällen insgesamt, und jedes Jahr starben (bei einer damals erst halb so grossen Bevölkerung) 500 Personen an akuten Masernkomplikationen (ohne SSPE). Wenige Jahre nach Beginn des Masernimpfprogramms in den USA war sowohl die Zahl der Erkrankungen als auch der Todesfälle um über 90 % zurückgegangen (Barkin 1975; Englehardt und Hinman 1980).

International

Mit rund 10 Millionen Erkrankten pro Jahr (Schätzung gemäss WHO für das Jahr 2015) bleiben Masern noch immer ein Problem von globalem Ausmass für die öffentliche Gesundheit. Die flächendeckende Einführung der Masernimpfung ab 1980 hat zu einem erheblichen Rückgang der Morbidität und Mortalität geführt. Von 2000 bis 2016 hat sich die Durchimpfung weltweit von 72 % auf 85 % für die erste Dosis und von 15 % auf 64 % für die zweite Dosis erhöht. Im selben Zeitraum ist die jährliche Maserninzidenz von 145 auf 19 Fälle pro Million Einwohnerinnen und Einwohner und die Zahl der Masern-Todesfälle von 550 000 auf 90 000 gesunken (Rückgang der Inzidenz um 87 % und der Todesfälle um 84 %) (WHO / OMS 2017). Finnland war das erste Land, das die Masern eliminiert hat und zwar bereits 1996 (Peltola et al. 2008). Nord- und Südamerika haben die endemische Zirkulation von Masern 2002 (sowie 2009 auch der Röteln) dank einer flächendeckend genügend hohen MMR-Durchimpfung unterbrochen (Andrus et al. 2011). Dennoch werden immer wieder Masernfälle aus Ländern und Regionen mit endemischen Masern nach Amerika exportiert. Zwischen 2013 und 2015 kam es im Nordosten Brasiliens zu mehreren Krankheitsausbrüchen durch an Masern erkrankte Reisende, mit insgesamt 971 bestätigten Masernfällen. 2015 kam es auch in den USA in 18 Bundesstaaten zu einem Ausbruch mit 121 erkrankten Kindern und Erwachsenen. Der Indexfall verbreitete die Krankheit im Disneyland in Los Angeles. Der dabei identifizierte Genotyp B3 war 2014 für eine grosse Epidemie auf den Philippinen verantwortlich (PAHO / WHO 2015). Seit 2016 gelten die Masern (und seit 2015 die Röteln) **in der gesamten WHO-Region Amerika als eliminiert** (PAHO/WHO 2016). Das Beispiel von Nord- und Südamerika zeigt, dass die Elimination von Masern auf ganzen Kontinenten möglich ist. Die Mitgliedstaaten der fünf anderen WHO-Regionen haben sich die Elimination ebenfalls zum Ziel gesetzt (WHO / OMS 2016b).

Nach einem historischen Tiefstand von 5300 Masernfällen im Jahr 2016 wurden 2017 in der WHO-Region Europa 21 300 Fälle verzeichnet, was einer Vervierfachung entspricht (WHO / OMS – Europe 2018). Die Sterblichkeit in Europa ist verhältnismässig niedrig, mit durchschnittlich 10 gemeldeten Todesfällen (Bandbreite: 1–35) jährlich für den Zeitraum 2008–2017 (WHO / OMS – Europa). Die epidemiologische Situation in den einzelnen europäischen Ländern ist unterschiedlich, mit einer durchschnittlichen Durchimpfung von 93 % mit einer Dosis und von 88 % mit zwei Dosen bei Kleinkindern sowie einer durchschnittlichen Inzidenz von fünf Fällen pro Million Einwohnerinnen und Einwohner im Jahr 2016. In 37 von 51 evaluierten Mitgliedstaaten dieser Region war die endemische Übertragung bis zu diesem Zeitpunkt unterbrochen. In anderen, zu denen die Schweiz noch bis 2016 gehörte, findet weiterhin eine endemisch-epidemische Übertragung statt, mit teils Tausenden von Fällen und einer Inzidenz von über 100 Fällen pro Million Einwohnerinnen und Einwohner (WHO / OMS – Europe 2017). Die meisten Fälle treten bei nicht geimpften Personen auf und betreffen vor allem Kinder unter fünf Jahren und junge Erwachsene, oft in Gemeinschaften mit ungenügender Durchimpfung (Muscat 2011; Knol et al. 2013; WHO / OMS 2017). Von allen zwischen Mai 2017 und April 2018 in den EU / EWR-Mitgliedstaaten gemeldeten 12 111 Fällen mit bekanntem Alter und Impfstatus waren 83 % ungeimpft, 10 % waren mit nur einer Dosis geimpft, 2 % waren mit einem unbekanntem Anzahl Dosen geimpft und nur 5 % hatten zwei oder mehr Dosen erhalten.

Schweiz

In der Schweiz wurde die Überwachung der Masern seit 1987 bis 2003 durch das freiwillige ärztliche Meldesystem Sentinella sichergestellt, bei welchem sich rund 200 Hausärztinnen und Hausärzte engagieren (www.bag.admin.ch/sentinella). Dies zeichnete sich durch eine hohe Meldebereitschaft und Repräsentativität aus, aber isolierte Fälle oder kleinere Ausbrüche wurden oft verpasst. In einer Situation wo die Elimination der Masern nahe ist und immer weniger Fälle auftreten, ist es jedoch essentiell, alle Verdachtsfälle rasch zu untersuchen und mit Massnahmen in der Umgebung eine weitere Ausbreitung zu verhindern. Daher wurde 1999 die Meldepflicht eingeführt, auch wenn sich bei dieser Art von Meldesystem zu Beginn meist ein Underreporting zeigt. Der Unterschied zwischen beiden Meldesystemen nahm mit dem Bekannterwerden der Meldepflicht in den Jahren 1999 bis 2003 deutlich ab. Auch ist das Underreporting deutlich kleiner, wenn man nur die bestätigten Masernfälle vergleicht. (Richard et al. 2008) Seit 1987 nahm die Maserninzidenz jedoch insgesamt deutlich von vormals über 1000 pro Million Einwohnerinnen und Einwohner auf nur noch 3–12 pro Million seit 2014 ab. (**Abbildung 6**)

Die Meldepflicht besagt, dass jeder Fall mit Fieber und einem makulopapulösen Exanthem in Verbindung mit Husten, Rhinitis oder Konjunktivitis innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden muss. Nach einer groben Schätzung lag 1970 die jährliche Zahl der Masernfälle, d. h. vor Einführung der Impfung und der Überwachung, bei 85 000; bei dieser Schätzung wurde von jährlich 99 000 Geburten mit einer Infektionswahrscheinlichkeit von 95 % im Verlauf des Lebens und 90 % symptomatischen Infektionen aus-

gegangen. Nachdem 1976 die Impfpflicht eingeführt wurde, ging die Maserninzidenz stark zurück. In den Jahren ohne grössere Ausbrüche belief sich die Inzidenz seit 1999 auf 3–11 Fälle pro Million Einwohnerinnen und Einwohner. Nach 1999 wurden drei grössere Ausbrüche verzeichnet: in den Jahren 2003, 2007–2009 und 2011. Der Ausbruch von 2007 bis 2009 verlief in drei Wellen mit insgesamt rund 4400 gemeldeten Fällen (Richard und Masserey-Spicher 2009). Von diesen Fällen mussten 338 hospitalisiert werden (9 % der Fälle mit Angaben zur Hospitalisation), bei 312 (9 %) traten Komplikationen auf, unter anderem bei 171 (5 %) eine Pneumonie und bei 8 (0,2 %) eine Enzephalitis. Erstmals ab dem Jahr 2016 gilt die endemische Masernübertragung in der Schweiz gemäss den Kriterien der WHO als unterbrochen. Es werden jedoch immer noch endemische Fälle und sporadisch importierte Fälle mit kurzen Übertragungsketten aufgezeichnet.

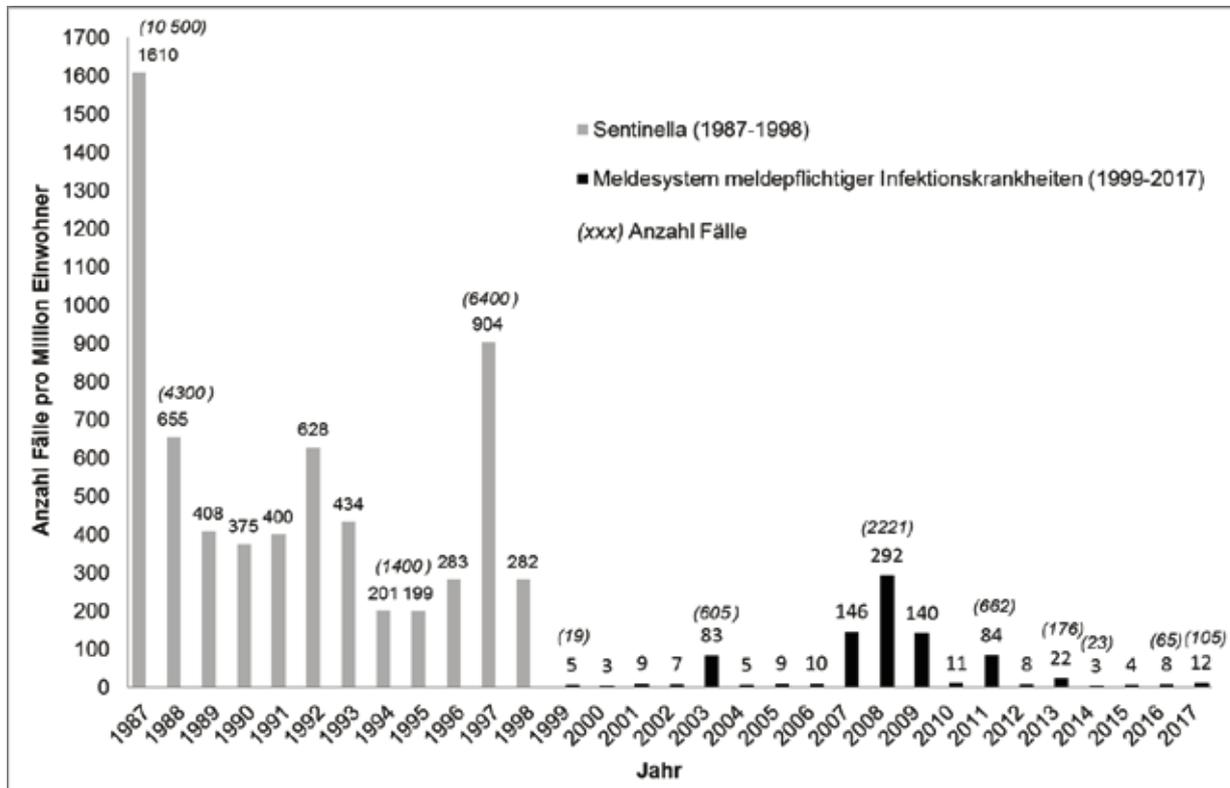
Aufgrund der immer seltener werdenden Fallzahlen hat sich das mediane Alter der Masernpatientinnen und -patienten über die Zeit erhöht: Bei der Epidemie von 2003 lag es bei 9 Jahren, bei der Epidemie 2007–2009 bei 11 Jahren und 2011 bei 17 Jahren. Im Zeitraum 2012–2017 waren nur noch 9 % der Erkrankten Kinder unter fünf Jahren (und 2 % Kinder unter einem Jahr), während 15- bis 19-jährige Jugendliche 21 % und Erwachsene ab 20 Jahren 39 % aller Erkrankten ausmachten.

Insgesamt 76 Säuglinge im Alter von 9 bis 11 Monaten erkrankten während der Masernepidemien der Jahre 2007–2009 sowie 2011 (19 pro Jahr), wovon 70 ungeimpft waren, bei 6 war der Impfstatus nicht erhoben. Zwischen 2012 und 2017 erkrankten in dieser Altersgruppe noch vier ungeimpfte Säuglinge.

Im Zeitraum 2012–2017 waren von den Erkrankten mit bekanntem Impfstatus 82 % ungeimpft, 7 % waren unvollständig geimpft (nur 1 Dosis), 4 % hatten eine nicht bekannte Zahl von Dosen erhalten, und nur 7 % waren korrekt mit zwei Dosen geimpft. Während der Epidemie 2007–2009 bestand ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Inzidenz der Masernerkrankungen pro Kanton und seiner Durchimpfungsrate mit zwei Dosen im Alter von zwei Jahren (Richard und Masserey-Spicher 2009).

Im Zeitraum 2012–2017 hingen die meisten Fälle (73 %) mit einem Ausbruch zusammen (mindestens zwei Fälle mit epidemiologischem Zusammenhang), 25 % waren isolierte Fälle und bei 2 % war der Status nicht bekannt. Durch Virussequenzierung in Kombination mit epidemiologischen Daten konnte der Ursprung der meisten Fälle eruiert werden: 13 % waren importiert, 16 % hingen direkt mit einer Einschleppung zusammen und 62 % waren endemisch, während bei 9 % der Fälle der Infektionsort unbekannt war. Die Schweiz hat die Masern auch exportiert, was teilweise Ausbrüche im Ausland verursachte, wie beispielsweise 2008 mit dem Export des Virus des Genotyps D5 nach Deutschland (Bernard et al. 2007; Pfaff et al. 2008), nach Österreich (Schmid et al. 2008), nach Frankreich (Noury et al. 2008) sowie in die Vereinigten Staaten, Australien oder Kolumbien, d. h. in Staaten und Regionen, welche die Masern bereits eliminiert hatten (CDC 2008b, 2008a).

Abbildung 6:
Entwicklung der jährlichen Maserninzidenz pro Million Einwohnerinnen und Einwohner in der Schweiz, 1987–2017



5.2. Mumps

Situation vor Einführung der Impfung

Mumpserkrankungen und -komplikationen waren vor der Einführung der Impfung häufig. Grosse Epidemien traten etwa alle zwei bis fünf Jahre auf, und die am häufigsten betroffene Altersgruppe waren fünf- bis neunjährige Kinder. In den 1970er-Jahren wurden in Europäischen Ländern jedes Jahr etwa 100 bis 500 Mumpserkrankungen pro 100000 Einwohnerinnen und Einwohner verzeichnet (Galazka AM 1999).

International

Weltweit führte die Einführung der Impfung von den 1970er- bis in die 1990er-Jahre zu einem starken Rückgang der Inzidenz, allen voran in den westlichen Ländern. In den Vereinigten Staaten wurde 2003 eine minimale Mumpsinzidenz mit einem Fall pro Million Einwohnerinnen und Einwohner verzeichnet. Dennoch ereigneten sich Mumpsepidemien im Jahr 2006 (22 Fälle pro Million), und in den Jahren 2009–2010 (Barskey et al. 2009; Barskey et al. 2012). Die letzte Epidemie in den USA ereignete sich vor allem unter Adoleszenten und jungen Erwachsenen mit 9600 Erkrankten in den Jahren 2016–2017. In der Europäischen Union belief sich die Inzidenz 2007 auf 70 Fälle pro Million Einwohnerinnen und Einwohner (ECDC 2013). Bis 2014 sank sie auf 25 Fälle pro Million, bei etwa 11 000 Meldungen (ECDC 2016). Am stärksten betroffen war damals

die Altersgruppe der 15- bis 24-Jährigen. 57 % der Fälle hatten mindestens eine Dosis Mumpsimpfstoff, in vielen Fällen des unwirksamen Rubini-Impfstamms, erhalten. Trotz einem erheblichen Rückgang der Inzidenz besteht in den meisten europäischen Ländern und in Nordamerika weiterhin eine endemisch-epidemische Übertragung, wobei insbesondere Ausbrüche in Gruppen mit erhöhtem Expositionsrisiko erfolgen (Studierende, Mitglieder von bestimmten religiösen Gemeinschaften oder Armeeangehörige) (Barskey et al. 2012; Greenland und Whelan 2012; Rajčević et al. 2012; CDC 2012; Gobet et al. 2014).

Schweiz

In der Schweiz erfolgt die Mumpsüberwachung seit 1987 durch das Sentinella-System (siehe 5.1.). Es wurden zwei grössere Epidemien verzeichnet: eine in den Jahren 1994–1995, die andere 1999–2000, mit hochgerechnet 95 000 bzw. 45 000 Erkrankten (vgl. **Abbildung 7**). Wesentlich dazu beigetragen haben einerseits die zu niedrige Durchimpfung und andererseits die damalige Verwendung des nur schwach wirksamen Rubini-Impfstamms (Richard 2003). Seit Verwendung des Impfstamms Jeryl-Lynn und dank immer besserer Durchimpfung gingen Mumpserkrankungen in der Schweiz laufend zurück. Seit 2004 liegt die Inzidenz der anhand der Symptome gemeldeten Mumpsverdachtsfälle unter 200 pro Million Ein-

Bundesamt für Gesundheit

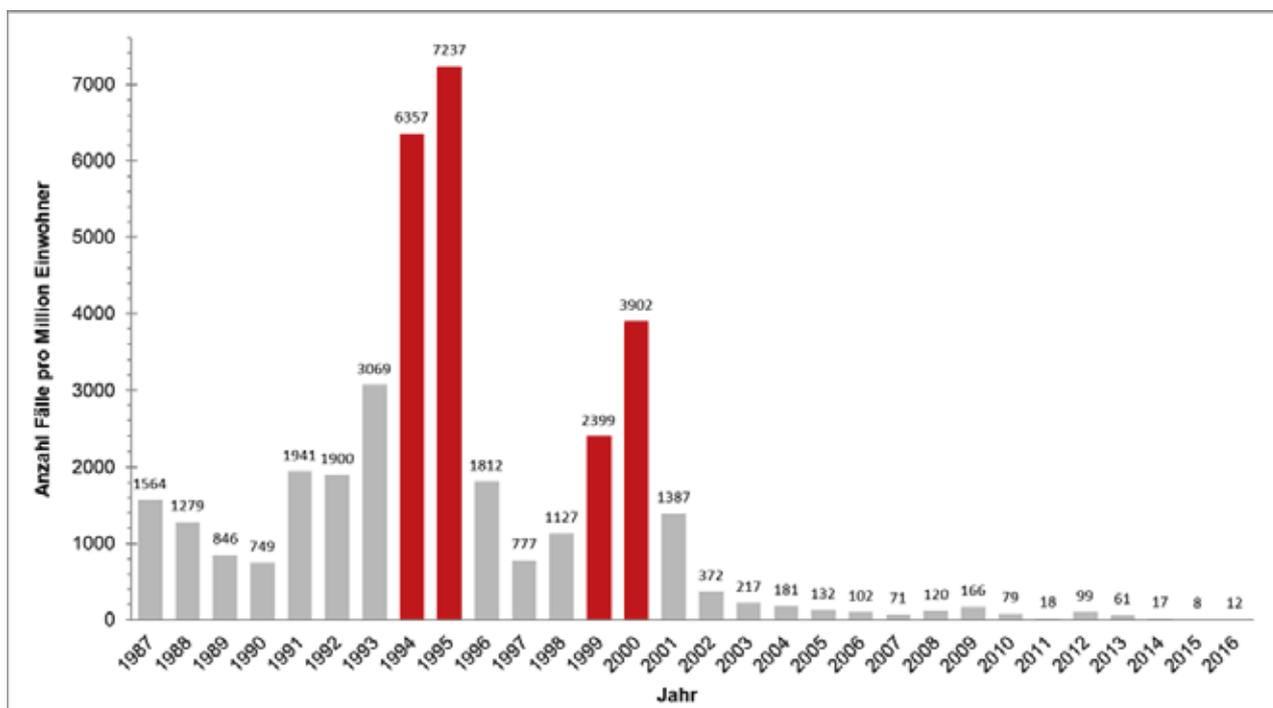
Empfehlungen zur Prävention von Masern, Mumps und Röteln

wohnerinnen und Einwohner. Davon wurden im Zeitraum 2004 bis 2016 rund 75% im Labor getestet. In nur 6% wurde eine Mumpsinfektion nachgewiesen. Meist bestand kein epidemiologischer Zusammenhang zu anderen Mumpsfällen oder die klinische Falldefinition war nicht er-

füllt. Bei der Mehrzahl der ausserhalb von Ausbrüchen gemeldeten Verdachtsfälle handelte es sich daher nicht um Mumpserkrankungen. Die tatsächliche Inzidenz ist in der Schweiz mittlerweile sehr niedrig. Das Medianalter stieg von 11 Jahren vor dem Jahr 2000 auf 25 Jahre ab 2005.

Abbildung 7:

Entwicklung der jährlichen Mumpsinzidenz pro Million Einwohnerinnen und Einwohner; Sentinella 1987–2016. Die Grafik zeigt die hochgerechnete Anzahl der klinischen Verdachtsfälle.



5.3. Röteln

Situation vor Einführung der Impfung

Röteln betrafen früher meist Schulkinder; die Hälfte der Fälle trat im Alter zwischen 5 und 14 Jahren auf. Zu Epidemien kam es etwa alle drei bis fünf Jahre, insbesondere im Frühjahr. Da Röteln bei Kindern in der Regel sehr mild verlaufen, wurde der Krankheit lange kaum Beachtung geschenkt. So wenig, dass der Zusammenhang mit Missbildungen und bleibenden Schäden beim Neugeborenen erst spät, im Rahmen einer verheerenden Rötelnepidemie in Australien 1940 entdeckt wurde.

In England und Wales wurde für nicht-epidemische Jahre vor 1971 geschätzt, dass 3–5 von 1000 Säuglingen neurologische oder Hörstörungen durch eine Rötelnkrankung der Mutter während der Schwangerschaft aufwiesen. In den USA hinterliess eine landesweite Rötelnepidemie 1964/65 schätzungsweise 20000 Neugeborene mit bleibenden Schäden (Miller 1991). Um die Röteln und als Folge davon die kongenitalen Röteln eliminieren zu können, ist eine Durchimpfung von mindestens 90% aller Kleinkinder notwendig.

International

Weltweit sind Röteln und somit konnatale Röteln weiterhin ein Problem für die öffentliche Gesundheit. In manchen Ländern wird die Rötelnimpfung nicht empfohlen oder erst seit Kurzem (z.B. ab 2017 Indien und viele afrikanische Staaten): Bis 2016 hatten 152 Länder die Impfung eingeführt, darunter alle europäischen Länder, im Jahr 2000 waren es hingegen erst 99. Die weltweite Durchimpfung betrug 2016 erst 47% (WHO/OMS 2018a). Gemäss WHO wurden vor Einführung der Rötelnimpfung mancherorts bis zu 4 von 1000 Neugeborenen mit einem CRS diagnostiziert (WHO/OMS 2018b). Im Jahr 2000 meldeten 102 Länder insgesamt 671 000 Rötelnfälle, während 2016 total 22000 Fallmeldungen aus 165 Ländern eingingen, was trotz der höheren Zahl der meldenden Länder einem Rückgang von 97% entspricht. Dank der Impfung waren die Röteln in Finnland bereits 1997 eliminiert (Peltola et al. 2000; Peltola et al. 2008), 2009 wurde die endemische Zirkulation auf dem amerikanischen Kontinent unterbrochen (Andrus et al. 2011) wie auch in zahlreichen weiteren

Ländern Europas und im asiatisch-pazifischen Raum, unter anderem in Australien (Song et al. 2012). Die endemische Zirkulation des Rötelnvirus war 2016 in 37 von 53 evaluierten Mitgliedstaaten der WHO-Region Europa unterbrochen (WHO/OMS – Europe 2016a). Mit insgesamt 68 gemeldeten laborbestätigten Fällen im Jahr 2016 ist die Inzidenz in West- und Mitteleuropa mittlerweile sehr tief. Noch kürzlich kam es zu grösseren Ausbrüchen in Ländern, in denen die Impfung anfänglich auf Jugendliche ausgerichtet war, wie etwa 2011–2012 in Rumänien mit 24 600 Fällen, von denen 59 % Männer und 66 % 15- bis 19-jährige Jugendliche betrafen (Janta 2012; Lazar et al. 2016), 2013 in Polen mit 38 000 Fällen vor allem bei 15- bis 29-jährigen Männern (Paradowska-Stankiewicz et al. 2013) (Korczyńska MR and Paradowska-Stankiewicz I) und 2013 in Japan mit 5500 Fällen vor allem bei erwachsenen Männern (CDC 2013).

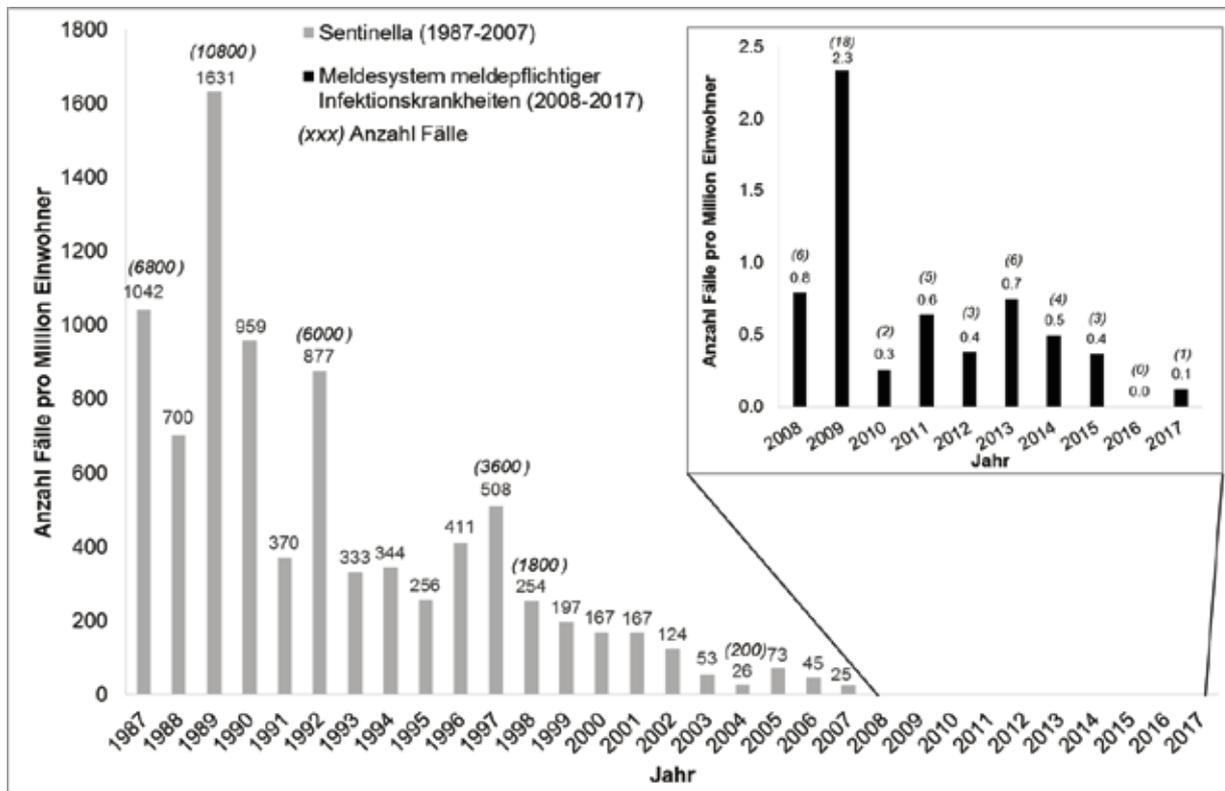
Schweiz

In der Schweiz wurde die Überwachung der Röteln ab 1987 durch das Sentinella-Meldesystem (siehe 5.1.) sichergestellt. 2008 wurde die Meldepflicht für Labors eingeführt und durch die ärztliche Meldepflicht für laborbestätigte Fälle ergänzt (**Abbildung 8**). (www.bag.admin.ch/infreporting) In der Statistik werden nur positive Resultate berücksichtigt, die von akuten Rötelnkrankungen gemäss klinischer Falldefinition (makulo-papulöses Exanthem und zervikale, subokzipitale oder retroaurikuläre Lymphadenopathie oder Arthralgie/Arthritis) stammen. Von 1995 bis 2016 wurden zudem die Spitalaufenthalte aufgrund eines kongenitalen Röteln syndroms (CRS) im Rahmen der Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU) erfasst, welche sämtliche 33 Kinderkliniken umfasst.

Nach der Einführung der flächendeckenden MMR-Impfung der Kleinkinder 1985 ging die Rötelninzidenz in der Schweiz stark zurück. Die Extrapolation der Sentinella-Daten auf die gesamte Schweiz ergab 1989 noch eine Maximalinzidenz von 1631 Fällen pro Million Einwohnerinnen und Einwohner (10 800 Fälle). Mit rund 20 bis 30 Fällen pro Million Einwohnerinnen und Einwohner sank die Inzidenz in den letzten Jahren der Sentinel-Überwachung auf einen sehr tiefen Stand. Dies entsprach hochgerechnet rund 200 klinischen Verdachtsfällen pro Jahr, von denen nur sehr wenige laborbestätigt werden konnten. Die im Rahmen der Meldepflicht erhobenen Daten bestätigen die geringe derzeitige Zirkulation des Rötelnvirus. Von den 370 im Zeitraum 2008–2017 gemeldeten positiven Laborproben gingen insgesamt nur 48 (13 %) auf tatsächliche Rötelnkrankungen zurück und wurden somit gezählt (siehe oben). Die durchschnittliche Jahresinzidenz lag unter einem Fall pro Million Einwohnerinnen und Einwohner. Das Medianalter betrug 20 Jahre. 4 % der Fälle waren geimpft, 71 % waren nicht geimpft und bei 25 % war der Impfstatus unbekannt (siehe hierzu 6.0 «klinische Wirksamkeit»). Abgesehen von einem Röteln ausbruch, der 2009 an einer Schule im Kanton Bern erfolgte, traten fast alle gemeldeten Fälle sporadisch und ohne bekannte Exposition auf. Erstmals ab dem Jahr 2017 gilt die endemische Rötelnübertragung in der Schweiz gemäss den Kriterien der WHO als unterbrochen.

Gemäss der Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU) wurde der letzte CRS-Fall 1996 verzeichnet, der letzte Fall einer Rötelninfektion bei einem Neugeborenen im Jahr 2007 und der letzte Fall einer Rötelninfektion während der Schwangerschaft 2009 (BAG/OFSP 2017b).

Abbildung 8:
Entwicklung der jährlichen Rötelninzidenz pro Million Einwohnerinnen und Einwohner, 1987–2017



5.4. Durchimpfung (Schweiz)

Die kantonalen Durchimpfungsraten im Alter von 2, 8 und 16 Jahren werden durch die Universität Zürich fortlaufend alle drei Jahre erhoben. Im Zeitraum 2014–2016 waren in der Schweiz 87 % der **Zweijährigen** mit zwei Dosen **gegen Masern** geimpft. Im Zeitraum 2005–2007 waren es erst 71 % (siehe **Abbildung 9**). Die in der Periode 2014–2016 höchste Durchimpfung mit zwei Dosen erreichte der Kanton Genf mit 95 %, der tiefste Wert eines Kantons lag bei 81 %. Die teilweise deutlichen Unterschiede zwischen den Kantonen verringerten sich über die Zeit jeoch deutlich. Auch die Durchimpfung mit ≥ 1 Dosis nahm bei den Zweijährigen von 87 % im Zeitraum 2005–2007 auf 94 % im Zeitraum 2014–2016 zu. Bei den **Achtjährigen** nahm die Durchimpfung mit zwei Dosen eines Masern- oder MMR-Impfstoffs im Vergleich zum Zeitraum 2005–2007 um 17 Prozentpunkte zu und erreichte 2014–2016 92 %, während sie bei den **16-Jährigen** ebenfalls um 17 Prozentpunkte auf 93 % stieg.

Die Durchimpfungsraten gegen **Mumps** und **Röteln** (mittels MMR Impfung), liegt jeweils um ein bis zwei Prozent niedriger als die gegen Masern («measles containing vaccines»; MCV), da ein kleiner Anteil mit einem monovalenten Masernimpfstoff geimpft wird. (BAG/OFSP 2018). Quelle auf der Website des BAG zur Durchimpfung: www.bag.admin.ch/durchimpfung

Gemäss zwei **telefonischen Erhebungen**, die sich u. a. auf die Impfausweise stützten, hat sich die Durchimpfung der jungen Erwachsenen (20–29 Jahre) in der Schweiz zwischen 2012 und 2015 von 93 % auf 97 % für mindestens eine Dosis und von 77 % auf 87 % für zwei Dosen erhöht (Altpeter et al. 2018).

Über die letzten zehn Jahre wurden in der Schweiz gemäss **Herstellerangaben** rund 2,5 Millionen Impfdosen gegen Masern vertrieben, davon der weitaus grösste Teil als kombinierte MMR-Impfung.

Wie zeitgerecht erhalten Kleinkinder die Masernimpfung?

Eine Untersuchung zum Zeitpunkt der Verabreichung der Masernimpfung in Bezug auf den Impfpfplan in der Schweiz von Bielicki et al. zeigte, dass zwischen 2006 und 2010 lediglich 63 % der Kleinkinder im Alter von 13 Monaten und nur 85 % im Alter von 2 Jahren die erste Dosis erhalten hatten. Besonders die zweite Dosis wurde häufig verspätet gegeben. Nur 59 % der Kinder im Alter von 2 Jahren waren vollständig geimpft. (Bielicki et al. 2012)

Neuere Untersuchungen der Universität Zürich zeigen für den **Zeitraum 2014–16**, dass bereits rund 21 % der Säuglinge bis zum vollendeten 10. Lebensmonat eine erste MCV-Dosis (MCV1) erhielten, 79 % bis zum vollendeten

Bundesamt für Gesundheit
**Empfehlungen zur Prävention von Masern,
 Mumps und Röteln**

13. Lebensmonat und 90 % der Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensmonat.
 Ihre zweite MCV-Dosis erhielten 14 % der Kinder bis zum vollendeten 13. Lebensmonat, 25 % bis zum vollendeten 16. Lebensmonat, und 79 % bis zum vollendeten 25. Lebensmonat.
 Die Durchimpfung der Zweijährigen lag in diesem Zeitraum bei 94 % (MCV1) resp. 87 % (MCV2; die Kinder waren zwischen 24 und 35 Monate alt, weshalb sich kein repräsentativer Wert für die Impfraten am Ende des 36. Lebensmonates berechnen lässt). Diese Resultate zeigen zudem wie sich der Zeitpunkt für die 1. und insbesondere auch für die 2. Dosis seit der Periode 2005–07 laufend zu einem jüngeren Alter verschob. (Lang 2018) (**Abbildung 10**).
 Diese Entwicklung geht einher mit dem deutlichen Rückgang der masernbedingten Erkrankungs-, Komplikations-, Hospitalisations- und Mortalitätsraten.

tiver Wert für die Impfraten am Ende des 36. Lebensmonates berechnen lässt). Diese Resultate zeigen zudem wie sich der Zeitpunkt für die 1. und insbesondere auch für die 2. Dosis seit der Periode 2005–07 laufend zu einem jüngeren Alter verschob. (Lang 2018) (**Abbildung 10**).
 Diese Entwicklung geht einher mit dem deutlichen Rückgang der masernbedingten Erkrankungs-, Komplikations-, Hospitalisations- und Mortalitätsraten.

Abbildung 9:
Entwicklung der Maserndurchimpfung nach Alter und Dosis, Schweiz, von 1999–2003 bis 2014–2016.
Mindestens 95 % der Zweijährigen sollten mit zwei Dosen gegen Masern geimpft sein, um die endemische Zirkulation der Masernviren zu unterbrechen.

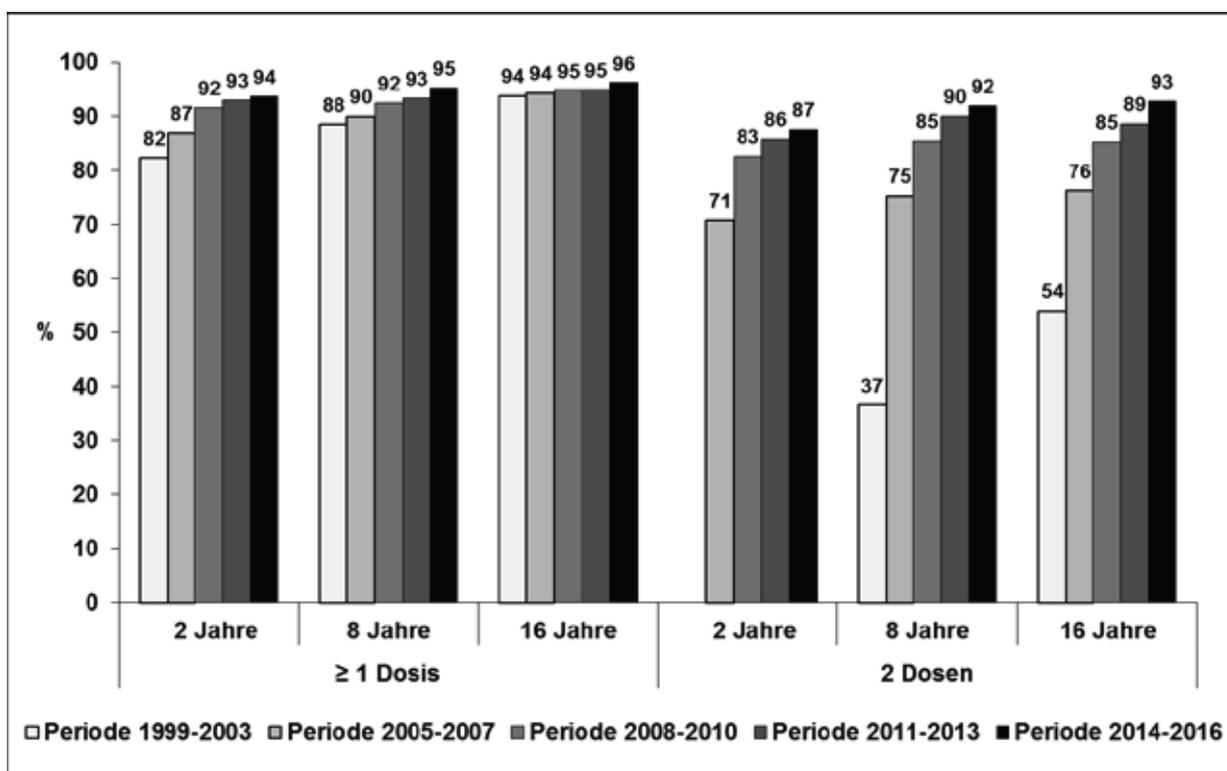
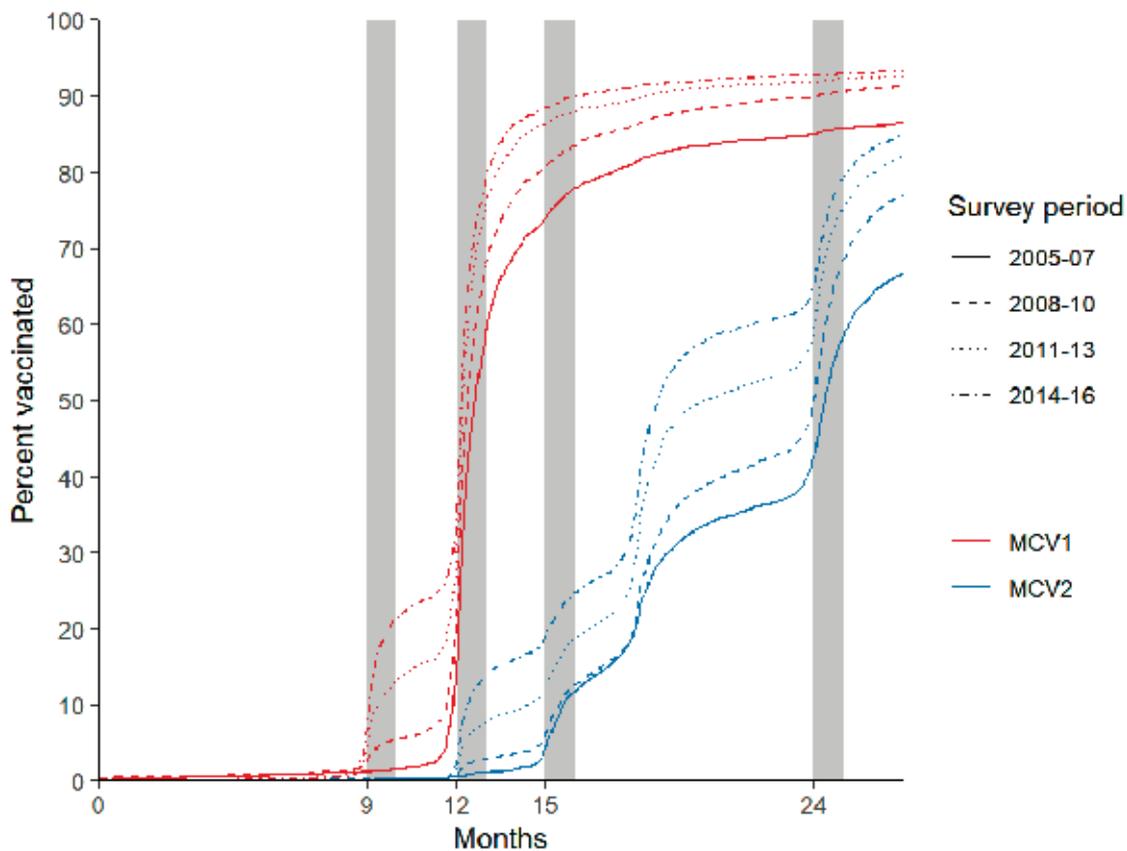


Abbildung 10:

Maserndurchimpfung im Kleinkindesalter; Durchimpfungsrate nach Dosis und Erhebungsperiode im Alter zwischen 0 und 36 Monaten (Lang 2018)



6. Impfung

6.0. Allgemeine Aspekte

Geschichtliches zur Impfstoffzulassung und zu den Empfehlungen in der Schweiz

- 1963; In den USA wird der erste Masernimpfstoff zugelassen (*Attenuvax*; entwickelt durch Nobelpreisträger John F. Enders und Thomas C. Peebles).
- 1966: Der erste Masernimpfstoff (Moraten Berna) wird in der Schweiz zugelassen.
- 1967 USA: Der erste Impfstoff gegen Mumps (*Mumps-vax*) sowie 1969 gegen Röteln (*Meruvax*), beide entwickelt durch Maurice Hilleman, werden zugelassen.
- 1971 USA: Der erste MMR-Impfstoff (entwickelt durch M. Hilleman) wird zugelassen.
- 1971: Der kombinierte Impfstoff (MMR-II) wird auch in der Schweiz zugelassen.
- 1973: **Empfohlen** wird zunächst nur die **Rötelnimpfung** für 15-jährige Mädchen.
- 1976: Die Impfung gegen **Masern** (idealerweise als **MMR**) wird für alle zwölfjährigen Kinder empfohlen.
- 1981: **MMR-** (oder Masern-) Impfempfehlung für alle Kleinkinder im Alter von 18 Monaten und zusätzlich im Alter von 15 Jahren eine Nachholimpfung gegen Röteln (Mädchen) oder Mumps (Knaben), falls diese noch keine MMR-Impfung erhalten hatten.

- 1985: Die MMR-Basisimpfung wird mit 15 Monaten empfohlen und bei Impflücken im Alter von 11 (12) bis 15 Jahren eine MMR-Nachholimpfung.
- 1987 lanciert die Schweiz zusammen mit anderen Staaten der WHO ein nationales Impfprogramm MMR. Die MMR-Impfung ist seit 1987 Teil des nationalen Programms.
- 1996 wird eine **zweite MMR-Dosis** (mit 4–7 Jahren) empfohlen, ebenfalls seit 1996 die Nachholimpfung für alle nach 1963 geborenen, nicht immunen Personen.
- Zwischen 2001 und 2018 wird die erste MMR-Dosis mit 12 Monaten, die zweite Dosis mit 15–24 Monaten empfohlen.

Ab 2003 wird zudem empfohlen, die erste Dosis für Säuglinge bereits im Alter von 9–11 Monaten in Betracht zu ziehen, falls ein hohes Expositionsrisiko besteht (Frühgeborene, Säuglinge in Tagespflege, bei Ausbrüchen sowie bei Reisen in Gebiete, in denen Masern noch sehr häufig sind). Ab 2015 wird bei einer Epidemie in der Umgebung oder bei Kontakt mit einem Masernfall die erste Dosis für Säuglinge bereits im Alter von 6–8 Monaten (sowie in diesen Fällen für einen vollständigen Schutz insgesamt drei Dosen) empfohlen.

- Von 2012 bis 2015 wird die **Nationale Strategie zur Masernelimination** umgesetzt, um die Krankheit durch eine verbesserte Durchimpfung und eine koordinierte Ausbruchsbekämpfung auch in der Schweiz zu eliminieren (oder zumindest weiter zu reduzieren).
- Ab 2019 wird die **erste MMR-Dosis mit 9 Monaten**, die **zweite Dosis mit 12 Monaten** empfohlen.

Immunogenität

Die Fähigkeit eines Impfantigens, eine Immunantwort auszulösen, wird häufig durch die Bestimmung des Antikörpertiters als Resultat der Aktivierung der B-Lymphozyten gemessen. Allerdings sind die nach einer Impfung nachweisbaren Antikörper nicht zwangsläufig gleichbedeutend mit Schutz vor einer Infektion oder vor einer Erkrankung. Im Idealfall wird der Schutz durch einen klar umschriebenen Antikörpertyp (z. B. **neutralisierende Antikörper**) und **einen genauen Wert** (in einer «universellen» Einheit wie **g/ml oder IU/ml**) definiert, der als **«Korrelat für klinischen Schutz» bezeichnet wird**. Die Impfantikörper gegen Masern, Röteln und insbesondere Mumps lassen sich durch serologische Routine-Diagnosemethoden (z. B. IgG-Serologie im ELISA-Test) oft nicht angemessen bestimmen, vor allem wenn die Werte Jahre nach der Impfung abgesunken sind. Die bislang nur mittels Spezialverfahren messbaren neutralisierenden Antikörper hingegen haben als Korrelat für Schutz eine gewisse Aussagekraft (Heininger 2015).

Die **zelluläre Immunantwort** (Aktivität der T-Lymphozyten), die vor allem für den Langzeitschutz wichtig ist, wird noch seltener untersucht, da deren Untersuchung in Spezialverfahren sehr aufwändig ist.

Es gibt wenige publizierte Studien, welche die Immunogenität der MMR-Impfung nebst Masern auch bezüglich **Mumps und Röteln** untersuchten. Eine randomisierte Phase-III-Studie mit 450 Kindern zeigte nach einer Dosis im Alter von 9 Monaten Serokonversionsraten von 87–93 % für Masern, von 83–86 % für Mumps und 99–100 % für Röteln. Nach einer zweiten Dosis im Alter von 15 Monaten lagen die Serokonversionsraten bei 100 % für Masern, Mumps und Röteln. (Lalwani et al. 2015).

Klinische Wirksamkeit

Die Resultate von Wirksamkeitsstudien sind oft heterogen. Dazu ist zu berücksichtigen, dass derselbe Impfstoff je nach untersuchter Population, Outcome und Studiendesign eine unterschiedliche Wirksamkeit zeigen kann, ohne dass die Wirksamkeit des Impfstoffs unterschiedlich wäre. Vor der Zulassung eines Impfstoffs wird die Schutzwirkung zunächst unter Idealbedingungen bestimmt: gesunde Personen einer gewissen Altersgruppe, genaue Einhaltung des Verabreichungsplans usw. Die in diesen kontrollierten Studien beobachteten Resultate entsprechen der maximal zu erwartenden Wirksamkeit (**«efficacy»**). Nach der Zulassung des Impfstoffs wird in weiteren Studien die tatsächliche Wirksamkeit in der Praxis untersucht (**«effectiveness»**). Unter realen Impfbedingungen sind die Wirksamkeitswerte immer etwas tiefer als in einer idealen Studiensituation.

Es gibt keine Hinweise, dass die Immunogenität oder die klinische Wirksamkeit des kombinierten MMR-Impfstoffs gegenüber den drei Einzelimpfstoffen beeinträchtigt oder die unerwünschten Wirkungen erhöht wären.

Der MMR-Impfstoff ist zur subkutanen Injektion bestimmt, er kann jedoch auch intramuskulär verabreicht werden. Unter keinen Umständen darf er jedoch intravasal injiziert werden.

6.1. Wirksamkeit der Masernimpfung

Siehe auch «Allgemeine Aspekte» in Kapitel 6.0.

Immunogenität

Die Rolle von Antikörpern beim Schutz vor Masern ist unbestritten. In den ersten sechs Lebensmonaten ist die **humorale Immunantwort** (lediglich mittels Standard-ELISA gemessen) auf eine erste Impfdosis noch gering. Bei Säuglingen im Alter von sechs Monaten beträgt die Serokonversionsrate 67–77 %, im Alter von neun Monaten 85–97 %, mit zwölf Monaten 90–95 % und zwischen 15 und 18 Monaten 95 % (Dennehy et al. 1994; King et al. 1996; Gans et al. 1998; Gans et al. 2001; Johnson et al. 2000). Eine Review-Studie ergab Serokonversionsraten von 91,5 % für Kleinkinder, die mit elf Monaten ihre erste Masernimpfdosis erhielten, im Vergleich zu 96,8 % im Alter von zwölf Monaten, 97,6 % mit 13–14 Monaten und 98,5 % mit 15–22 Monaten (Carazo Perez et al. 2017). Der Schutz vor einer Masernerkrankung nach Impfung hängt jedoch nicht nur von den Antikörpertitern ab, sondern eher von verschiedenen weiteren Mechanismen der Immunantwort (Plotkin 2010; WHO / OMS 2013). Einerseits korreliert er mit dem Titer der **neutralisierenden Antikörper** (Johnson et al. 2000; Muller 2001; Griffin 2016), andererseits spielt auch die T-Zell-vermittelte Immunität eine wichtige Rolle. Gestützt auf Beobachtungen, die in Taiwan in einer Epidemiesituation gemacht wurden, konnte ein Titer von neutralisierenden Antikörpern von **≥ 500 mIU/ml** eruiert werden, der vor Erkrankung schützt (Seroprotektion) (Lee und Nokes 2000; Dierig und Heininger 2015). Ein Titer von **≥ 1000 mIU/ml** im Masern-Mikro-neutralisations-Test schützt nicht nur vor der Erkrankung, sondern auch vor einer Maserninfektion (Plotkin 2010).

Gans et al. konnten zeigen, dass nach einer ersten Impfdosis im Alter von 9 oder 12 Monaten jeweils 100 % der 26 bzw. 34 getesteten Säuglingen Titer von **neutralisierenden Antikörper** entwickelten, die vor Masern schützen, während dies im Alter von 6 Monaten bei nur 36 % der 27 getesteten Säuglingen beobachtet wurde (Gans et al. 1998). Auch weitere Studien zeigten nur dann eine ausreichende persistierende Immunantwort, gemessen als Serokonversion/GMT (Klinge et al. 2000; Ceyhan et al. 2001) bzw. als neutralisierende Antikörper (Gans et al. 2001; Gans et al. 2003; Gans et al. 2013), wenn die MMR-Impfung ab dem Alter von neun Monaten durchgeführt wird. Bei einer Verabreichung der ersten Dosis im Alter von neun Monaten beträgt die Serokonversionsrate

ca. 90 %, im Alter von zwölf Monaten oder später rund 98 % (Klinge et al. 2000; Gans et al. 2004). Resultate der Hersteller der in der Schweiz erhältlichen MMR-Impfstoffe zeigen vergleichbare Serokonversionsraten in Bezug auf das Produkt MMRVaxPro® bzw. Priorix®. Eine weitere Dosis während des zweiten Lebensjahres erhöht die Seroprotektionsrate unabhängig vom Alter zum Zeitpunkt der primären Masernimpfung.

Die **T-Zell-vermittelte Immunität** gegen Masernviren, mit oder ohne Vorhandensein von passiv erworbenen Antikörpern, war unabhängig vom Alter zum Zeitpunkt der ersten Masernimpfdosis (6, 9 oder 12 Monate) äquivalent (Gans et al. 2003; Gans et al. 2001).

Wenn die erste MMR-Dosis mit 9 Monaten gegeben wird, ist eine **zweite Dosis zu Beginn des zweiten Lebensjahres** entscheidend, um das Infektionsrisiko für Non-Responder nach der ersten Dosis zu verringern. Die Verabreichung einer zweiten Impfdosis zu Beginn des zweiten Lebensjahres ist für einen wirksamen Schutz gegenüber Masern ausreichend (Kumar et al. 1998; Klinge et al. 2000; Ceyhan et al. 2001; Gans et al. 2001). Die zweite Dosis wirkt hier zusätzlich auch als Booster und führt zu einer Erhöhung der Konzentration der neutralisierenden Antikörper auf Werte, die mit einer Impfung mit einer ersten Dosis im Alter von zwölf Monaten vergleichbar sind. (Kumar et al. 1998)

Nach einer Masernimpfung sind die **IgG-Antikörper** (mittels Standard-ELISA) oft bereits ab der zweiten Woche – und somit rascher als nach einer Wildinfektion mit Masernviren – nachweisbar. Der maximale Antikörpertiter wird einen Monat nach der Impfung erreicht (CDC 2015). Sofern in der Folge kein Kontakt mit Masernviren auftritt, verringern sich die IgG-Titer allmählich (Markowitz 1992; Davidkin und Valle 1998), und deren Halbwertszeit nach zwei Masernimpfdosen beträgt fünf bis zwölf Jahre (Lee 2001; Mossong 2001). Mit einer Impfdosis im Kleinkindalter waren vier resp. elf Jahre später noch 81 % von 1490 getesteten Kindern seropositiv (IgG) (Poland et al. 1997). In einer finnischen Studie waren 12 Jahre nach Impfung mit zwei Dosen im Kleinkindalter >95 % von rund 300 Getesteten noch seropositiv (Davidkin und Valle 1998). Sechs Jahre nach einer im Jugendalter verabreichten zweiten Impfdosis waren bei allen getesteten Personen (n=40) noch neutralisierende Antikörper nachweisbar (Markowitz 1992). Der durch Wild-Masernviren erzeugte Antikörpertiter ist in der Regel höher als jener nach der Impfung. Zur Überprüfung eines Impfschutzes gegen Masern kann und sollte (ausser bei einer Exposition in der Schwangerschaft) auf eine Serologie mit Standardverfahren (Masern-IgG mittels ELISA) verzichtet werden, da diese bei Geimpften wegen der niedrigeren Sensitivität der Standardverfahren sehr oft falsch negativ ist und somit keine Aussage über den Schutz vor einer Masernerkrankung zulässt (Heininger 2015).

Während die **humorale Antwort** entscheidend ist für die Verhinderung einer Infektion, hängt die Verhinderung der symptomatischen Erkrankung hauptsächlich von der **zellulären Immunität** ab (Ruckdeschel et al. 1975; Ward et al. 1995; Gans et al. 1998; Kumar et al. 1998; van Els und Nanan 2002). So wurde beobachtet, dass früher an Masern erkrankte Personen mit Agammaglobulinämie vor einer erneuten Maserninfektion durch ihr voll funktionieren-

des zelluläres Immunsystem geschützt sind (Gans et al. 2004). Unabhängig vom Alter bei der ersten Impfdosis bleibt die Antwort der spezifischen T-Lymphozyten gegenüber Masernviren bei Kindern auch im Alter von fünf oder zehn Jahren bestehen (Gans et al. 2013).

In Bezug auf die schützenden **mütterlichen Antikörper** bei jungen Säuglingen ist Folgendes bekannt: In einer prospektiven Kohortenstudie hatten geimpfte Frauen signifikant weniger IgG-Antikörper als durch Erkrankung immune Frauen. Und Säuglinge von durch Impfung immunen Müttern hatten niedrigere Antikörperkonzentrationen als Säuglinge von durch Erkrankung immunen Frauen (P <0,001), wobei die Medianzeit für das Vorhandensein maternaler Antikörper bei Säuglingen von zuvor an Masern erkrankten Frauen 3,8 Monate betrug, gegenüber 1,0 Monaten bei Säuglingen von geimpften Müttern. Mit sechs Monaten hatten 99 % der Säuglinge von geimpften Frauen und 95 % der Kinder von durch Erkrankung immunen Frauen die maternalen Antikörper verloren (Leuridan et al. 2010). In einer serologischen Studie aus den Niederlanden wurde festgestellt, dass Säuglinge von mehrheitlich geimpften Müttern aus der Gesamtbevölkerung durchschnittlich während vier Monaten nach der Geburt ausreichende mütterliche Masern-IgG-Antikörpertiter hatten, im Vergleich zu sechs Monaten bei Säuglingen von Müttern aus orthodox-religiösen Gemeinschaften mit einer Durchimpfung von lediglich 13 % (Waaijenborg et al. 2013). Allerdings ereignen sich gerade in den schlecht vor Masern geschützten Gemeinschaften des sogenannten niederländischen «Bibelgürtels» regelmässig Masernausbrüche, so etwa 1999 und 2000, als dort eine Epidemie mit 3300 Erkrankten und einer Komplikationsrate von >22 % bei ungeimpften Säuglingen auftrat, die auch drei Todesfälle bei ungeimpften Kindern forderte (van den Hof et al. 2002). Insgesamt besteht also eine sehr frühe Anfälligkeit für Masern bei Säuglingen, sowohl von geimpften Frauen, als auch von Frauen mit durch Erkrankung erworbener Immunität.

Diese Befunde verdeutlichen, wie wichtig es ist, Säuglinge überall dort, wo Masernviren zirkulieren, möglichst früh mit einer ersten Dosis eines Masern-/MMR-Impfstoffs zu schützen. Die generell einzige Möglichkeit, junge Säuglinge wirksam vor den Masern und ihren Komplikationen zu schützen, ist die Schaffung einer ausreichenden Herdenimmunität.

Klinische Wirksamkeit

Bei immunkompetenten Personen liegt die Schutzwirkung einer einzigen Impfdosis zwischen 90 und 95 % (King et al. 1990). Die Wirksamkeit wurde durch mehrere andere Beobachtungen in Epidemiesituationen bestätigt: zwischen 89 % (Rumänien) (Hennessey 1999) und 95 % (Luxemburg) (Mossong und Muller 2000) nach einer Einmaldosis und zwischen 96 % (Rumänien) (Hennessey 1999) und 100 % (Colorado, USA) (Vitek et al. 1999) nach zwei Dosen.

Anzahl Dosen: Anhand von Beobachtungen aus Kanada konnte aufgezeigt werden, dass zwei Impfdosen einen höheren Schutz gewähren als nur eine einzige (de Serres et al. 1999; Paunio et al. 1999). 2011 wurden von Uzicanin und Zimmermann 70 Studien zur Wirksamkeit in einer systematischen Review zusammengefasst. Davon untersuch-

ten acht Fallkontroll- und Kohortenstudien die klinische Wirksamkeit nach zwei Dosen, dies wird mit 94,1 % (IQR 88,3 %–98,3 %) angegeben. (Uzicanin und Zimmerman 2011). Der Grund für die höhere Wirksamkeit von zwei Dosen liegt nicht etwa an einem «Booster»-Effekt für die erste Dosis, sondern die zweite Impfung wirkt hier wie eine Nachholimpfung für die wenigen Personen (engl. «non responders»), die nach der ersten Dosis keinen ausreichenden Schutz entwickelt haben. In gleicher Weise könnte eine dritte Dosis die Anzahl geschützter Personen noch etwas weiter steigern, nur ist dieser zusätzliche Nutzen sehr gering. (Paunio et al. 1999).

Im Hinblick auf die Eliminationsstrategie, zu der sich die Schweiz verpflichtet hat, muss eine **genügend hohe Durchimpfung (95%) mit zwei Dosen** erreicht werden, um die Masern zu eliminieren (Rosenthal und Clements 1993; Peltola et al. 1994; Galindo 1998). Diese Voraussetzung beruht auf zwei Grundlagen: 1) Masernviren können in einer Bevölkerung nicht mehr zirkulieren, sobald 94 % der Personen immun sind; 2) in Anbetracht der 98 %-igen Wirksamkeit von zwei Impfdosen müssen somit mindestens 95 % der Bevölkerung geimpft sein, damit die Virus-zirkulation unterbunden werden kann.

Klinische Wirksamkeit in Abhängigkeit vom Alter zum Zeitpunkt der Impfung

Das ideale **Alter für die erste Impfdosis** (ab 9 Monaten oder ab 12 Monaten) zu ermitteln erfordert die Berücksichtigung von epidemiologischen, immunologischen und klinischen Faktoren. Der leicht höheren Immunogenität und eventuell auch klinischen Wirksamkeit eines Impfbeginns ab 12 Monaten (de Serres et al. 1999), steht ein höheres Infektions- und Komplikationsrisiko (insbesondere SSPE) im Alter zwischen 9 und 11 Monaten gegenüber.

In der Meta-Analyse von Uzicanin und Zimmermann 2011 betrug die mediane Wirksamkeit einer Einzeldosis im Alter von neun bis elf Monaten 84,0 % (Interquartilsabstand (IQR): 72,0 %–95,0 %) und bei Erhalt einer Dosis im Alter von ≥ 12 Monaten 92,5 % (IQR 84,8 %–97,0 %). (Uzicanin und Zimmerman 2011)

Eine gematchte Fall-Kontroll-Studie anlässlich eines Masernausbruchs an einer **Schule in Québec, Kanada** zeigte, dass das Risiko von Masern unter vollständig geimpften Schülerinnen und Schülern im Alter von 5 bis 17 Jahren bei Erhalt einer ersten Dosis mit 12 Monaten signifikant höher war (OR 5.2; 1.9–14.3) als bei Erhalt einer ersten Dosis mit ≥ 15 Monaten. (Defay et al. 2013). Andere Daten deuten jedoch darauf hin, dass die zweite Dosis bei Kindern, welche die erste Dosis im Alter unter 12 Monaten erhielten, zu einem guten Impfschutz führt, obwohl sich daraus ein etwas niedrigerer Antikörpertiter ergibt.

Shasby et al. berichteten, dass bei einem Ausbruch die Erkrankungsrate unter Kindern, die zwei Dosen mit 12 Monaten oder später erhielten 1,4 % betrug. Bei denjenigen, die ihre erste Dosis vor dem Alter von 12 Monaten und ihre zweite ab dem 12. Lebensmonat erhielten lag die Erkrankungsrate bei 1,8 %. Hingegen erkrankten mit 35,6 % deutlich mehr Kinder ($p < 0,001$), die nur eine einzige Dosis im Alter von 6–11 Monaten erhielten. (Shasby et al. 1977) Allerdings kann davon ausgegangen werden, dass damals 1977 deutlich mehr Säuglinge als heute nach dem 6. Lebensmonat noch mütterliche Antikörper besaßen, und daher die Wirksamkeit der ersten Dosis herabgesetzt

war. Hutchins et al. fanden eine hohe klinische Wirksamkeit von rund 99 % für Kinder im Vorschulalter, die mit einer ersten Dosis im Alter von 6 bis 11 Monaten und einer zweiten Dosis mit 12 Monaten oder später geimpft wurden (Hutchins 2001).

Der Schutz besteht spätestens zwei Wochen nach der Impfung (de Serres et al. 1996) und **hält** bei fast allen Geimpften **langfristig an**, sofern sie auf den Impfstoff angesprochen haben und vollständig immunkompetent sind (Markowitz et al. 1990).

Diese Aussage beruht auf drei Beobachtungen, die in die gleiche Richtung gehen: a) der sehr langen Lebensdauer von zirkulierenden Serum-Antikörpern bei den meisten Geimpften (Brown et al. 1969; Orenstein 1986; Pedersen et al. 1986; Weibel und Buynak 1980; Miller 1987; Le Baron, Charles W. und Beeler 2007); b) einer immunologischen Gedächtnis-Reaktion bei Geimpften, die danach mit Wildviren in Kontakt kamen (Erdman et al. 1993). Diese Beobachtung ist ebenso wichtig wie die erste Beobachtung und könnte den Schutz bei jenen Personen erklären, bei denen sich keine Antikörper mehr nachweisen lassen; c) der relativen Stabilität der Erkrankungsrate unabhängig vom Zeitraum nach der Impfung (Miller 1987; Markowitz 1990; Ramsay et al. 1994; Anders et al. 1996; Hennessey 1999). Diese dritte Beobachtung deutet darauf hin, dass der Schutz auch langfristig kaum erlischt.

Ein Impfversagen kann primär (= keine schützende Immunantwort nach der Impfung) oder sekundär auftreten (= Verlust des Impfschutzes). Je nach Fall kann das primäre Impfversagen auf die Geimpften (die nicht in der Lage sind, auf eine erfolgte Immunstimulation zu reagieren) oder auf den Impfstoff (zum Beispiel ein abgelaufenes oder wegen einer Unterbrechung der Kühlkette beeinträchtigtes Produkt) zurückzuführen sein. Auch wenn ersteres häufiger ist, ist es in der alltäglichen Praxis oft unmöglich, zwischen diesen beiden Phänomenen zu unterscheiden. Das Risiko eines primären Impfversagens, das nach einer mit zwölf Monaten verabreichten Einmaldosis Masernimpfstoff je nach Studie zwischen 1 % und 10 % liegt, ist der Grund für die Empfehlung, mindestens 4 Wochen nach der vorhergehenden Dosis eine zweite Impfdosis vorzusehen (Anders et al. 1996). Nach der Verabreichung der zweiten Dosis liegt das weiterhin bestehende Risiko eines primären Impfversagens unter 2 % (Poland et al. 1997). Es liegen gut dokumentierte Beschreibungen zu sekundärem Impfversagen vor. Allerdings sind es so wenige, dass man davon ausgeht, dass sekundäres Impfversagen deutlich seltener vorkommt als primäres (Reyes et al. 1987; Mathias et al. 1989; Hirose et al. 1997). Unabhängig vom Mechanismus des Impfversagens wird das Risiko, in einer Epidemiesituation trotz einer früheren Impfung an Masern zu erkranken, auf 5 % geschätzt, wenn die Person 15 (oder mehr) Jahre zuvor geimpft wurde. Liegt die Impfung weniger lang zurück, wird von einem noch niedrigeren Risiko eines Versagens ausgegangen (Davis et al. 1987; Robertson et al. 1992; Althaus und Salathé 2015).

Bei einer Impfung nach einer bereits erfolgten Masernviren-Exposition ist die Wirksamkeit stark herabgesetzt. Sie nimmt ab dem Zeitpunkt der Exposition weiter ab und zeigt ab 72 Stunden danach keinen Schutz vor einer Erkrankung mehr (siehe Punkt 9.1). Deshalb ist es von grösster Wichtigkeit, dass eine Impfung mit zwei Dosen vor einer möglichen Virus-Exposition erfolgt ist.

Insgesamt zeigt die vorhandene Evidenz, dass eine erste Masernimpfdosis mit 9 Monaten zwar eine geringfügig niedrigere Wirksamkeit als mit 12 Monaten hat, aber die Kinder sind früher geschützt. Zudem bietet eine zweite Dosis zu Beginn des zweiten Lebensjahrs langfristig einen ähnlich hohen Schutz wie zwei Dosen im Alter von 12 und 15 Monaten.

6.2. Wirksamkeit der Mumpsimpfung

Siehe auch «Allgemeine Aspekte» in Kapitel 6.0.

Immunogenität

Die Analyse der humoralen Immunogenität des Mumpsimpfstoffs ist äusserst schwierig und lässt oft keine Aussage über den klinischen Schutz zu. In klinischen Studien bei vorgängig Seronegativen zeigten sich für den Stamm **Jeryl-Lynn** wenige Wochen nach der Impfung bei 96–97 % der Geimpften Antikörper gegen Mumps (Stokes et al. 1967; Weibel und Stokes 1967; Young et al. 1967; Hilleman et al. 1968; Roth 1968; Sugg et al. 1968; Vesikari et al. 1983). Die Resultate mit dem Stamm **RIT4385**, der direkt aus dem Stamm Jeryl-Lynn gewonnen wurde, sind vergleichbar (Wellington und Goa 2003) (Usonis et al. 2001) (Usonis und Clemens 1999). Der maximale Antikörpertiter wird fünf Wochen nach der Impfung erreicht (Brunell et al. 1969) und geht mit der Zeit zurück (Broliden et al. 1998). In einer finnischen Studie bei Kindern, die mit dem Stamm Jeryl-Lynn geimpft wurden (erste Dosis mit 14 Monaten, zweite Dosis mit 6 Jahren), wurde folgende Kinetik beobachtet (% seropositiv): 86 % nach der ersten Dosis, 76 % vor der zweiten Dosis, 95 % nach der zweiten Dosis und 86 % neun Jahre später (Davidkin et al. 1995).

Eine Serokonversion bedeutet jedoch nicht automatisch einen Schutz vor der Krankheit. Daher sollte (genau wie bei Masern) auf routinemässige Serologien zur Feststellung eines allfälligen Schutzes gegen Mumps verzichtet werden (Heininger 2015). Der **Rubini**-Impfstamm zeigte zum Beispiel eine hohe Immunogenität, seine klinische Wirksamkeit erwies sich jedoch als sehr schwach, weshalb dieser Impfstamm nicht mehr verwendet wird (Broliden et al. 1998; Gonçalves 1998; Goh 1999; Schlegel et al. 1999). Auch bei anderen Mumpsimpfstämmen ist die beobachtete klinische Schutzrate (obschon deutlich höher als bei Rubini) um mindestens 10 % geringer als die gemessene Serokonversionsrate. Zurzeit ist noch nicht bekannt, welche impfinduzierten Antikörper mit dem Schutz in Verbindung stehen; das immunologische Korrelat für einen Schutz vor einer Mumpserkrankung bleibt somit unbekannt (Plotkin 2010).

Dies bedeutet, dass das immunologische Gedächtnis auch ohne mittels ELISA nachgewiesene Antikörper funktioniert: Der Schutz vor Mumps wird vor allem **durch die zelluläre Immunität** gewährleistet (d.h. durch die direkte Wirkung der aktivierten T-Lymphozyten auf das Virus). Gemäss einer Studie reagieren bei 67 % der zuvor mit dem Stamm **Jeryl-Lynn** geimpften Personen die T-Lymphozyten auf eine erneute Exposition gegenüber dem Mumpsvirus (Dhiman et al. 2005).

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Schutzwirkung der Mumpsimpfung hängt vom verwendeten Impfstamm und der Anzahl Impfdosen

ab. **Impfstämme:** Resultate von Langzeitstudien zeigten nach nur einer Dosis mit dem Impfstamm Jeryl-Lynn eine Wirksamkeit zwischen 73 % und 91 %, mit dem Impfstamm Urabe zwischen 54 % und 93 %. Hingegen zeigte der Stamm Rubini je nach Studie eine klinische Schutzwirkung zwischen 0 % und maximal 33 % (Galazka AM 1999; Dayan et al. 2008). Im Rahmen von Mumps-Ausbrüchen wurde nach einer Impfdosis ein klinischer Schutz vor Mumps für Jeryl Lynn von 62–70 %, für Urabe von 73–76 % und für Rubini von 0–12 % beobachtet (Toscani et al. 1996). Die WHO hat denn auch im Jahr 2001 die Empfehlung herausgegeben, den Rubini-Stamm in nationalen Impfprogrammen nicht mehr zu verwenden (WHO/OMS 2001b).

Anzahl Dosen: Bei Epidemien innerhalb von religiösen Gemeinschaften (London, New York, Israel und Russland) zeigte sich, dass eine einzige Impfdosis keine lebenslange Immunität verleiht (van den Bosch, CA 2000). Heute gilt als erwiesen, dass der Schutz direkt proportional zur Anzahl Dosen zunimmt und dass zwei Dosen unabdingbar sind, um einen angemessenen und dauerhaften Schutz vor Mumps zu erreichen (Peltola et al. 1994). Das «2-Dosen-Schema» verringert das Risiko einer Mumpserkrankung und des Auftretens von Komplikationen deutlich. Bei einer Epidemie in einem Ferienlager wurde beobachtet, dass sich die Mumps-Erkrankungsrate, die ohne Impfung bei 43 % lag, durch eine einzige Dosis auf 8,7 % und durch zwei Dosen auf 3,6 % reduzierte; die in diesem Fall berechnete Wirksamkeit einer einzelnen Dosis belief sich auf 80 % und jene von zwei Dosen auf 92 % (Schaffzin et al. 2007). Zudem verringern zwei Impfdosen das Komplikationsrisiko (Spitaleinweisung, Meningitis, Orchitis) stärker als eine Einmaldosis (Yung Chee-Fu 2011).

Bei einem Mumpsausbruch (259 Fälle) an der University of Iowa, USA, hatten unter den zweimal geimpften Studentinnen und Studenten jene, die ≥ 13 Jahre zuvor ihre zweite Dosis erhalten hatten, ein neunmal höheres Erkrankungsrisiko als solche, die vor kürzerer Zeit geimpft wurden. Ausserdem zeigten die Daten, dass der Ausbruch durch die Verabreichung einer dritten Dosis rasch unter Kontrolle gebracht werden konnte (Cardemil et al. 2017). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für einen ausreichenden und langanhaltenden Schutz zwei Dosen erforderlich sind. In einer Ausbruchssituation kann eine dritte Dosis verabreicht werden.

6.3. Wirksamkeit der Rötelnimpfung

Siehe auch «Allgemeine Aspekte» in Kapitel 6.0.

Immunogenität

Der Schutz vor der Infektion beruht auf **neutralisierenden Antikörpern** (Plotkin 2001a). Eine einzige Impfdosis ist deutlich immunogen (Fitzpatrick et al. 1983; O'Shea et al. 1983; Morgan-Capner et al. 1991; Asahi et al. 1997). Der Stamm RA 27/3 ist weltweit als Standard-Impfstamm akzeptiert (Plotkin 2010). Die Bestimmung des Antikörpertiters, der für den Schutz vor Röteln erforderlich ist, ist sehr schwierig, da der Titerwert sehr klein ist und die Messmethoden durch Neutralisierung komplex sind. Im Hinblick auf eine Standardisierung und Vereinfachung wurde das Schutzkorrelat durch die deutlich einfacheren EIA-Methoden auf ≥ 15 IU/ml festgelegt (Matter et al.

1997). Allerdings wird die Gültigkeit dieses Grenzwerts durch zwei abweichende Beobachtungen in Frage gestellt: Einerseits gelangte die Review von epidemiologischen Daten zu Geimpften aus Amerika zum Schluss, dass ein Titer von 10 IU/ml bei einer überwiegenden Mehrheit Schutz bietet. Demzufolge wurde die Schutzgrenze in den USA auf 10 IU festgelegt (Skendzel 1996). Andererseits wurden kongenitale Infektionen bei Kindern nachgewiesen, deren Mütter einen Antikörpertiter von 15 IU/ml hatten. In der Schweiz wird davon ausgegangen, dass der sichere Wert des Schutzkorrelats bei ≥ 20 IU/ml liegt (BAG/OFSP 2012b; Dierig und Heininger 2015).

Die Serokonversionsrate nach einer Dosis liegt zwischen 95 % und 100 % (Dennehy et al. 1994; King et al. 1996; Davidkin et al. 2000). In einer finnischen Studie wurde die Antikörperkinetik nach der Impfung mit dem Stamm RA27/3 mittels EIA verfolgt: 15 Jahre nach der ersten Dosis (im Alter von 14 Monaten) und 11 Jahre nach der zweiten Dosis (mit 6 Jahren) wiesen 69 % der Geimpften einen Antikörpertiter von ≥ 15 IU/ml auf (Davidkin et al. 2000). Andere Studien haben bestätigt, dass die Immunantwort mehrere Jahrzehnte anhält (Chu et al. 1988; Christenson und Böttiger 1994; Asahi et al. 1997) und dass Rötelninfektionen selbst bei sehr niedrigen Antikörpertitern sehr selten sind (Best und O'Shea 1995).

Klinische Wirksamkeit

Eine frühe Studie zur Rötelnimpfung zeigte eine Schutzwirkung von 93 %: von 28 Freiwilligen, die zwölf Monate zuvor einmal geimpft worden waren, entwickelten 26 (93 %) keine Krankheitssymptome, nachdem sie experimentell infiziert worden waren (Fogel et al. 1978). Über ähnliche Wirksamkeitsraten wurde in Epidemiesituationen berichtet, namentlich in Taiwan (94–97 % (Grayston et al. 1969)) und in den USA (8 Jahre nach der Impfung 90 % (Greaves et al. 1983)). Im Verlauf einer Epidemie an einer französischen Primarschule konnte je nach Faldefinition

eine Schutzwirkung der Impfung (1–2 Dosen) von 95 % bis 100 % gemessen werden. Zwei Impfdosen bieten den wenigen primären Impfversagern Gelegenheit, einen wirksamen Schutz aufzubauen (Plotkin 2001b). Ein Impfschema mit zwei Dosen scheint praktisch alle geimpften Frauen mindestens über ihr gebärfähiges Alter hinaus vor einer Rötelnkrankung zu schützen (Kremer et al. 2006).

6.4. Impfstoffzusammensetzung, Produkte, Anwendung

Alle Masern-, Mumps- und Rötelnimpfstoffe enthalten attenuierte Lebendviren, die ursprünglich aus verschiedenen Wildstämmen dieser drei Viren gewonnen wurden. In den letzten vier Jahrzehnten wurden zahlreiche Impfvirenstämme im Labor entwickelt. Von diesen sind in der Schweiz zurzeit nur jene Stämme erhältlich, die das beste Verhältnis zwischen Immunogenität und Sicherheit aufzeigen (**vgl. Tabelle 3**).

Die Impfviren werden durch wiederholte Kultur von Wildviren auf zellulären Trägersystemen erzeugt, die aviären (Hühnerfibroblasten) oder humanen Ursprungs (diploide Zellen) sind. Die auf aviären Zellen erzeugten Impfstoffe können Spuren von Hühnereiweiss enthalten.

Die Impfstoffe enthalten Hilfsstoffe, vor allem um die Stabilität und Homogenität des Produkts zu gewährleisten. Es kommen weder Adjuvantien (bei Lebendantigenen unnötig) noch Quecksilberderivate (mit einem Lebendantigen nicht kompatibel und in der Einzeldosisformulierung unnötig) darin vor.

In den letzten Jahren wurden die monovalenten Impfstoffe (gegen Masern, Mumps oder Röteln) nach und nach vom Markt genommen. Gegenwärtig sind in der Schweiz ausser einem monovalenten Impfstoff gegen Masern nur trivalente (MMR) oder quadrivalente (MMR-Varizellen) Impfstoffkombinationen verfügbar.

Tabelle 3:

In der Schweiz registrierte Masern-, Mumps- und Rötelnimpfstoffe (Stand 2018)

Produkt	Masern (Stamm ^{a)})	Mumps (Stamm)	Röteln (Stamm)	Hilfsstoffe + Spuren von Rückständen aus der Herstellung ^{b)}
M-M-R VaxPro [®]	Enders' Edmonston ^{c)}	Jeryl-Lynn ^{c)}	Wistar RA 27/3 ^{d)}	G, N, SS, Salze, (rHA)
ProQuad ^{® e)}				
Priorix [®]	Schwarz ^{c)}	RIT 4385 ^{c)}	Wistar RA 27/3 ^{d)}	AA, LSM, (N)
Priorix-Tetra ^{® e)}				
Measles Vaccine (live) ^{® f)}	Edmonston Zagreb ^{d)}	–	–	AA, G, LA, S

a) Alle Masernimpfstoffe sind aus Stämmen des Genotyps A hervorgegangen; weltweit zirkulieren keine Viren dieses Genotyps mehr.

b) AA=Aminosäuren, G=(nicht modifizierte oder modifizierte) Gelatine, LA=Laktalbumin, LSM=Laktose, Sorbitol und Mannitol,

rHA=rekombinantes Humanalbumin, N=Neomycin, S=Sorbitol, SS=Saccharose und Sorbitol

c) Virus, das in aviären Zellen (embryonalen Fibroblasten) erzeugt wird

d) Virus, das in humanen Zellen (diploiden Zelllinien) erzeugt wird

e) Tetravalenter Impfstoff, der vor MMR und zusätzlich vor Varizellen (Stamm OKA) schützt

f) Monovalenter Masernimpfstoff

6.5. Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)

6.5.1. Allgemeines

Kausalität:

Nicht jede postvaksinale Erscheinung ist kausal mit einer Impfung verknüpft, Ereignisse können zeitlich zufällig aufeinandertreffen, insbesondere, wenn sie häufig auftreten. Kausalität wird anhand von fünf Kriterien bewertet:

1. Konsistenz, d. h. Replizierbarkeit durch verschiedene Beobachter an verschiedenen Orten; 2. Ausmass des Zusammenhangs und, nach Möglichkeit, auch Dosis-Abhängigkeit; 3. Spezifität, d. h. es wird möglichst nur ein Produkt verdächtigt; 4. zeitlicher Zusammenhang; und 5. biologische Plausibilität, d. h. zellbiologische, tierexperimentelle oder andere Erklärbarkeit. (WHO/OMS 2001a)

Der MMR-Impfstoff wird mehrheitlich bei Kleinkindern benutzt. Infektionskrankheiten und Symptome wie Exantheme, Fieber oder Verdauungsstörungen sind besonders im Vorschulalter generell sehr häufig. Somit besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass die Verabreichung des Impfstoffs mit verschiedenen fiebrigen und exanthematischen Erkrankungen zusammenfällt. Dies kann dazu führen, dass die Sicherheit der Impfung in der Öffentlichkeit unterschätzt wird. In einer überkreuzten, placebokontrollierten Doppelblindstudie an 581 Zwillingspaaren in Finnland wurden vermutete UIE, die kurz nach der MMR-Impfung auftraten, genau untersucht. Tatsächlich von der MMR-Impfung verursachte UIE traten nur bei 6% der Geimpften auf. Am deutlichsten mit der Impfung im Zusammenhang stand Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$. Eine Diarrhoe kam nach MMR-Impfung und Placebo gleich oft vor, Nausea war nach Placebo häufiger als nach MMR-Impfung (Peltola und Heinonen 1986; Virtanen et al. 2000).

Faktor Zeit: Bestimmte Symptome, die nur Stunden bis wenige Tage nach der Impfung auftreten, etwa Fieber, nicht-allergische Exantheme oder respiratorische Symptome können nicht durch die Impfviren ausgelöst worden sein, denn wie auch die pathogenen Wildtyp-Viren benötigen attenuierte Impfviren in der Regel vier bis fünf Tage, um sich so zu vermehren, dass solche Symptome überhaupt möglich sind. Bei korrekter Verabreichung eines einwandfreien Impfstoffs fehlt die biologische Plausibilität für einen kausalen Zusammenhang (WHO/OMS 2001a; Institute of Medicine (IOM) 2012).

Selbst wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen dem MMR-Impfstoff und der unerwünschten Erscheinung möglich ist, wie zum Beispiel im Fall einer Thrombopenie, kann diese unabhängig von der Impfung zufällig gleichzeitig aufgetreten sein. In einer Studie zur Inzidenz einer Thrombopenie nach MMR-Impfung wurde aufgezeigt, dass ein Drittel davon auf eine andere Ursache als das Impfvirus zurückzuführen waren (Black et al. 1984). Es kann zu Fehlinterpretationen führen, wenn ein zeitlicher Zusammenhang unbedacht als kausaler Zusammenhang angenommen wird; das aus Mediensicht bekannteste Beispiel war der fälschlicherweise postulierte Zusammenhang zwischen der MMR-Impfung und kindlichem Autismus (Stratton 2001) (siehe Abschnitt 6.5.3. Punkt d) Nicht mit der MMR-Impfung assoziierte Krankheiten).

Vergleich mit Krankheitskomplikationen:

Zur Häufigkeit von vermuteten unerwünschten Wirkungen nach MMR-Impfung im Vergleich zu den Komplikationen bei einer der drei Krankheiten siehe auch **Tabelle 1** (Kapitel 3). Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass UIE, die Komplikationen der entsprechenden Krankheit gleichen, deutlich weniger häufig und weniger schwer sind als nach Wildvirusinfektion.

Das einzige Symptom, das nur nach Impfung, aber nicht nach einer Erkrankung auftritt, ist die anaphylaktische Reaktion. Nach der zweiten Dosis treten UIE meist leichter und seltener auf; sie scheinen nur diejenigen Geimpften zu betreffen, die nach der ersten Dosis keine ausreichende Immunität entwickeln konnten (WHO / OMS 2014).

Entstehungs-Mechanismen von systemischen UIE:

Diese können bei attenuierten Lebendimpfstoffen wie MMR durch drei verschiedene Mechanismen ausgelöst werden:

1. Eine stark abgemilderte **Impfkrankheit**, die sich zum Zeitpunkt äussert, in dem die Replikation des Impfvirus ihren Höhepunkt erreicht. Bei Personen, die durch eine frühere Erkrankung oder Impfung bereits immun sind, ist dies praktisch ausgeschlossen, da die vorbestehende Immunität die virale Replikation und damit die Entzündungsreaktion unterdrückt (Chen 1991; Le Baron, Charles W. et al. 2006).
2. Eine **allergische Reaktion** (Urtikaria, Anaphylaxie) bei einer Person, die zuvor gegenüber Bestandteilen des Impfstoffs sensibilisiert wurde. Fast immer handelt es sich dabei um einen Hilfsstoff oder um Spuren des Mediums, in dem die Impfviren hergestellt wurden.
3. Eine **deletäre Immunantwort**, indem die Impfantigene immunologisch ähnlich wie körpereigene Strukturen sind und die Abwehrreaktion somit auch gegen ein körpereigenes Ziel richtet und eine Autoimmunerkrankung auslösen kann. (Institute of Medicine (IOM) 2012)

6.5.2. Lokalreaktionen

Schmerzen, Rötung, Schwellung an der Einstichstelle und regionale Lymphadenopathie sind relativ häufig. Diese innert 24 Stunden auftretenden Lokalreaktionen heilen in aller Regel innerhalb von zwei bis drei Tagen spontan und folgenlos ab (WHO/OMS 2014).

6.5.3. Systemische Reaktionen

a) MMR-Impfung:

Leichtgradige systemische Reaktionen wie zum Beispiel Fieber treten je nach Altersgruppe bei 3–18% der Geimpften auf. Sie beginnen typischerweise ein bis zwei Wochen (selten einige Tage) nach Impfung, dauern meist ein bis zwei Tage und heilen in aller Regel ebenfalls spontan und folgenlos ab. Nach der zweiten Masern- bzw. MMR-Dosis treten leichtgradige systemische Reaktionen deutlich seltener auf (Chen 1991). Sie betreffen meist nur diejenigen Geimpften, die nach der ersten Dosis noch keine Immunität aufbauen konnten, denn bei den bereits Immunen findet mit der zweiten Dosis eine rasche und vollständige Elimination der Impfviren statt (Davis et al. 1997).

Impfexantheme: Lebendviren können i. d. R. 7–14 Tage nach Impfung mitigierte Impfinfektionen verursachen, einschliesslich meist schwacher und fleckiger Hautaus-

schläge. «Impfröteln» haben eine Häufigkeit von etwa 5 %, «Impfmasern» eine Häufigkeit von etwa 2 %. **Keine Infektiosität:** Solche Impfreaktionen und Begleitsymptome bei immunkompetenten Geimpften sind stets nicht infektiös, d. h. es besteht kein Risiko einer Sekundärübertragung auf anfällige Personen (Nestibo et al. 2012; WHO/OMS 2014).

Fieberkrämpfe: Die meisten Fieberreaktionen nach einer MMR-Impfung werden durch die Masernkomponente ausgelöst (Farrington et al. 1995). Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern kann ein bis zwei Wochen nach der Impfung ein Fieberkrampf auftreten. Je nach Altersgruppe treten febrile Konvulsionen bei 2,5–8,7 von 10000 Geimpften auf (Barlow WE. 2001) (Miller et al. 2007). Bei Säuglingen und Kleinkindern, die zu Fieberkrämpfen neigen, erhöht sich das Risiko eines Fieberkrampfes nach der Impfung um den Faktor 3. Ein geringfügig erhöhtes Risiko haben auch Kinder mit einer positiven Familienanamnese für Fieberkrämpfe. Das Risiko eines Fieberkrampfes ist jedoch um ein Vielfaches geringer als bei einer Masernerkrankung (CDC 1998; Barlow WE. 2001; WHO/OMS 2014).

Thrombozytopenie: Die mässige Abnahme der Thrombozytenzahl nach einer MMR-Impfung bleibt meist asymptomatisch. Das Risiko, nach der ersten Impfdosis eine klinisch relevante Thrombozytopenie zu entwickeln, liegt im Säuglings- und Kleinkindalter bei 0,25–0,33 pro 10000 Geimpfte. Sie tritt meist rund zwei bis drei Wochen nach Impfung auf und der Verlauf ist in aller Regel gutartig (spontane Abheilung, keine Erhöhung des Rückfallrisikos bei anamnestischen Hinweisen auf eine idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP), keine Verschlimmerung einer allfälligen Begleitthrombopenie) (Black et al. 1984; Lampe et al. 1985; Coté et al. 1993; Nieminen 1993; Institute of Medicine (IOM) 1994; Farrington et al. 1995; Watson et al. 1996; France et al. 2008; Mantadakis et al. 2010). Die Daten unterstützen eine Kausalbeziehung nur mit der MMR-Impfung und es ist unmöglich, diese Reaktionen einer der drei viralen Komponenten des Impfstoffs zuzuordnen, obschon hierfür am ehesten die Masern- und/oder die Rötelnkomponente in Frage kommen (CDC 1998). Nach der zweiten MMR-Impfdosis besteht kein erhöhtes Risiko für eine klinisch relevante Thrombozytopenie (Stowe et al. 2008).

In seltenen Fällen kann sich eine Thrombozytopenie in einer ITP äussern. Mehrere Studien zeigen, dass der Impfstoff weder bei Kindern mit einer Thrombozytopenie zum Zeitpunkt der Impfung noch bei Kindern mit einer früheren ITP das Rückfallrisiko erhöht (CDC 1998; American Academy of Pediatrics (AAP) 2000; Mantadakis et al. 2010).

Allergische Reaktionen auf den Impfstoff kommen vor, sie sind aber sehr selten. Eine anaphylaktische Reaktion (allergischer Schock) wird mit einer Häufigkeit von 0,01 bis 0,10 pro 10000 Geimpfte beobachtet (Bohlke et al. 2003; WHO/OMS 2014). Die anderen unmittelbaren Überempfindlichkeitsreaktionen wie Urtikaria haben eine Häufigkeit von rund 0,15 pro 10000 Geimpfte (Bohlke et al. 2003). Die Ursache der allergischen Reaktion bei MMR-Impfstoffen ist die als Stabilisator enthaltene Gelatine, nicht wie vielfach angenommen das Hühnereiweiss. Die MMR-Impfung ist daher auch bei Personen mit bekannter Hühner-

eiwissallergie unbedenklich und sicher, und anaphylaktische Reaktionen wurden nur in sehr seltenen Einzelfällen beschrieben (James 1995; Carapetis et al. 2001; WHO/OMS 2014).

b) Impfkomponekte gegen Masern: Impfxanthem und attenuierte «Impfkrankheit»:

Bei etwa 2 % der gegen Masern Geimpften kann es 7 bis 14 Tage nach der Impfung zu einer sogenannten «abgeschwächten Krankheit», im Volksmund auch «Impfmasern», kommen: Die durch die Vermehrung der attenuierten Impfviren verursachten Manifestationen beginnen zwischen dem 7. und 12. Tag nach der Impfung und halten ein bis zwei Tage an. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um ein meist leichtes masernähnliches Exanthem sowie um ein oftmals leichtes Fieber. In 85–95 % der Fälle bleibt die Temperatur unter 39,4°C (Barlow WE. 2001; Shinefield, Henry R. 2006; Murti et al. 2013; WHO / OMS 2014). Dabei besteht keine Infektiosität; siehe Abschnitt oben 6.5.3.a.

«MIBE»:

Eine sogenannte Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis (measles inclusion-body encephalitis, «MIBE»), eine spezielle Form einer subakuten Enzephalitis, wurde bei ein paar wenigen, sehr stark immungeschwächten Personen nach einer Impfung beobachtet. Diese seltene Erkrankung tritt aufgrund eines Fortbestehens des Impfvirus im Nervengewebe auf (Budka 1996; Bitnun et al. 1999; Institute of Medicine (IOM) 2012; Baldolli et al. 2016). Eine MIBE war die Todesursache bei drei Kindern, die trotz einer schweren Immundefizienz geimpft wurden (Dittmann et al. 2002). Eine MIBE wurde nie bei immunkompetenten Personen beschrieben.

c) Impfkomponekte gegen Mumps:

Die hier beschriebenen unerwünschten Impfereignisse beziehen sich auf die Verwendung des in der Schweiz eingesetzten *Jeryl-Lynn-Impfstamms* inklusive seiner Derivate.

Parotitis und attenuierte «Impfkrankheit»:

Als Reaktion auf die Mumpskomponente wird bei etwa 1–2 % der Geimpften eine meist nur einseitige und schmerzlose **Parotitis** (Speicheldrüsenentzündung und -schwellung) beobachtet, die typischerweise 10 bis 14 Tage nach Impfung auftritt. Gelegentlich tritt dabei auch eine leichte Temperaturerhöhung auf (Simons 2012) (Smorodintsev et al. 1970) (Krugman et al. 1971) (WHO/OMS 2014).

Aseptische Meningitis:

Wie auch im Rahmen einer Mumpserkrankung kann nach der Impfung eine gutartige aseptische Meningitis auftreten. Ihre Inzidenz ist je nach Impfvirenstamm sehr unterschiedlich. Die tiefste Inzidenz (zwischen 0,006 und 0,1 pro 10000 Geimpfte) wird mit dem Stamm *Jeryl-Lynn* beobachtet, ein kausaler Zusammenhang ist jedoch nicht erwiesen (Fenichel 1999; Chen et al. 2000; Mäkelä et al. 2002; WHO/OMS 2010, 2014). Hingegen wird nach Impfung mit dem (in der Schweiz nicht verwendeten) *Urabe-Stamm* eine Inzidenz von 1–10 pro 10000 Geimpfte beobachtet (Dittmann et al. 2002; WHO/OMS 2014).

Weitere, sehr seltene UIE:

Die Mumpskomponente kann sehr selten zu einem vorübergehenden Exanthem, gelegentlich mit Pruritus oder Purpura, führen. Obschon eine **Pankreatitis** und eine **sensorineurale Taubheit** bei einer Mumps-Erkrankung oft auftreten, werden sie nach einer Impfung extrem selten beobachtet, ebenso selten wie eine einseitige **Hodenschwellung** (ohne Einbusse der Fertilität) bei nach der Pubertät geimpften Männern. Da es sich hierbei um sehr seltene Einzelfallmeldungen («Case Reports») handelt, lässt sich hierzu keine Inzidenz berechnen (WHO/OMS 2014).

d) Impfkomponekte gegen RÖTELN:**Impfexanthem und attenuierte «Impfkrankheit»:**

Als Zeichen der Infektion mit attenuierten Rötelnviren können ebenfalls wie mit der Masernkomponente ein leichtes Exanthem und gelegentlich Lymphknotenschwellungen auftreten. Auch hierbei besteht keine Infektiosität; siehe Abschnitt oben 6.5.3.a

Arthralgien und Polyarthrit

Diese UIE betreffen praktisch ausschliesslich Personen, die sich erst im Erwachsenenalter impfen lassen, in erster Linie Frauen. Bei Kindern werden sie nur sehr selten beobachtet. Akute Gelenkschmerzen (Arthralgien) treten bei **21–25%** der erwachsenen Frauen nach MMR-/Rötelnimpfung auf. Sie beginnen typischerweise ein bis drei Wochen nach Impfung und dauern zwischen einem Tag und bis zu drei Wochen. Betroffen sind insbesondere die Knie und die Finger (Karchmer et al. 1971). Eine vorübergehende schmerzhaft Gelenkentzündung (Arthritis RA 27/3) tritt bei rund 9–15% auf, gelegentlich kann diese stark schmerzhaft sein (Lerman et al. 1981; Tingle et al. 1986; Tingle et al. 1997; Burgess et al. 1998; WHO/OMS 2014). Hingegen ist ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Impfung und einer chronischen Arthropathie unwahrscheinlich und wird durch virologische und epidemiologische Beobachtungen widerlegt (Institute of Medicine (IOM) 2012; WHO/OMS 2014).

MMR-/Rötelnimpfung und Schwangerschaft:

Nach einer MMR- (bzw. Röteln-) Impfung wird empfohlen, eine Schwangerschaft für einen Monat zu vermeiden. Falls eine Frau dennoch (versehentlich) während der Schwangerschaft gegen MMR (bzw. Röteln) geimpft wird, so stellt dies **keine** Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch dar (WHO/OMS 2014).

Obwohl das attenuierte Impfvirus RA 27/3 den Fötus in rund 3% infiziert, bleiben solche Infektionen in aller Regel asymptomatisch (CDC 1989; Plotkin 2001b). Zwischen 1971 und 1988 wurden in den USA 210 unbeabsichtigte MMR- oder Rötelnimpfungen kurz vor bzw. während einer Schwangerschaft gemeldet. Bei diesen Neugeborenen wurden keinerlei Fälle von Kongenitalem Röteln Syndrom (CRS) festgestellt (CDC 1989). Beobachtungen aus sechs lateinamerikanischen Staaten zeigten bei einer unbeabsichtigten Verabreichung von Rötelnimpfstoffen während insgesamt 2894 Frühschwangerschaften, dass dabei keine CRS-Fälle auftraten (Castillo-Solorzano et al. 2011, 2011). Falls kurz vor oder während einer noch nicht bekannten Schwangerschaft eine unbeabsichtigte Impfung mit einem MMR- oder Rötelnimpfstoff erfolgte, so wird

das **maximale theoretische** Risiko eines CRS (basierend auf den 95%-Vertrauensintervallen in der Binomial-Verteilung) auf 0,2% geschätzt (WHO/OMS 2000; Castillo-Solorzano et al. 2011).

Obschon das beobachtete Risiko für ein CRS nach Impfung praktisch Null ist, gilt aufgrund des theoretisch kalkulierten Risikos (und weil der Beweis für dieses Nullrisiko in der Praxis nicht erbracht werden kann) die Kontraindikation für eine Rötelnimpfung während einer Schwangerschaft. Nach einer Rötelnimpfung soll während 30 Tagen eine Schwangerschaft vermieden werden.

6.5.4. Nicht mit der MMR-Impfung assoziierte Krankheiten**Ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) und andere neurologische Krankheiten mit Autoimmunkomponente**

(Transverse Myelitis, Fazialisparese, Uveitis, diffuse Myelitis, diffuse Enzephalomyelitis) wurden zwar in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer MMR- oder Rötelnimpfung beobachtet, allerdings erfolgten solche Beobachtungen nur ausnahmsweise mit dem Rötelnvirusstamm RA27/3, der in den in der Schweiz verwendeten Impfstoffen enthalten ist (Coté et al. 1993; Ward und Griffin 1993). Es konnte jedoch keinerlei ursächlicher Zusammenhang gefunden werden, und in geimpften Kohorten ist die Inzidenz sogar tiefer als in ungeimpften Kohorten (Karp 1996). Weitere Studien ergaben keine Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang zwischen der Impfung und dem GBS (Stratton et al. 1994; Hughes et al. 1996; da Silveira et al. 1997).

Enzephalitis: Ein kausaler Zusammenhang mit einer vorangegangenen Masern-/MMR-Impfung ist äusserst fraglich. In extrem seltenen Fällen lässt sich zwar nach Verabreichung des Masernimpfstoffs eine Enzephalitis beobachten (Grössenordnung 0,5 bis 1 Fall pro 1 Million Geimpfte) (CDC 1998; Duclos und Ward 1998), dennoch ist eine direkte pathogene Rolle des Impfvirus kaum plausibel. In der Zerebrospinalflüssigkeit dieser Patientinnen und Patienten lässt sich weder das attenuierte Impfvirus noch irgendeine seiner Komponenten nachweisen (Institute of Medicine (IOM) 2012). Hingegen ist klar erwiesen, dass das Enzephalitisrisiko nach einer Impfung um ein Vielfaches geringer (ungefähr 1000 Mal) ist, als das Risiko einer Enzephalitis bei einer Masernerkrankung. Es ist sogar noch geringer als das Risiko für ungeimpfte Kinder an einer Enzephalitis unbestimmter Ätiologie zu erkranken.

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sowie frühkindliche Entwicklungsstörungen wie Autismus (oder «Der Fall Wakefield»):

Die MMR-Impfung verursacht weder chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (IBD) noch Entwicklungsstörungen noch Autismus (WHO/OMS 2014). Ein englischer Impfgegner (Andrew Wakefield) behauptet, dass die MMR-Impfung zu IBD wie Morbus Crohn und Colitis ulcerosa führe, die geistige Entwicklung behindere und Autismus verursache. Er und zwölf weitere Autoren hatten in einer Studie mit zwölf Kindern diese Hypothesen aufgestellt. Die Studie wurde 1998 in «The Lancet» publiziert (Wakefield et al. 1998).

Um dessen Behauptungen zu prüfen, wurden in der Folge in mehreren Ländern von unabhängigen Stellen zahlreiche grossangelegte und qualitativ hochwertige Studien durchgeführt. Keine einzige dieser Untersuchungen konnte die von Wakefield behaupteten Zusammenhänge bestätigen. Im Gegenteil, es konnte eindeutig und schlüssig aufgezeigt werden, dass die Behauptungen falsch waren (Farrington et al. 2001; Stratton 2001; Madsen et al. 2002; Taylor et al. 2002; D'Souza und Todd 2003; Smeeth et al. 2004; Uchiyama et al. 2007; de Stefano et al. 2013). Zum selben Ergebnis kamen Reviews der WHO, des British Chief Medical Officer, des UK Medical Research Council, des US-amerikanischen Institute of Medicine, der American Academy of Paediatrics und kanadischer Expertenpanels. Auch eine 2014 erschienene Meta-Analyse zeigte einwandfrei, dass Impfungen und Impfstoffbestandteile wie Thiomersal keinerlei Zusammenhang mit der Entwicklung von Autismus oder «autism spectrum disorders» haben (Taylor et al. 2014).

Bereits 2004 zogen sich 10 der 12 Co-Autoren der Lancet-Studie von 1998 von Wakefields Behauptungen zurück und erklärten, dass die damals erhobenen Daten keinen Zusammenhang zwischen MMR-Impfungen und Autismus erlauben. In dieser und weiteren Studien Wakefields (Wakefield et al. 2000) wurden von verschiedener Seite (u. a. vom britischen Investigativ-Journalisten Brian Deer) schwerwiegende Verfehlungen (Fälschungen, Entgegennahme von verdeckten Honoraren, unethisches Verhalten und Bereicherung) gefunden (Ferriman 2004). Unter anderem litten die zwölf untersuchten Kinder bereits vor der Impfung an frühkindlichen Entwicklungsstörungen, Autismus und Morbus Crohn. Hierauf wurden Wakefields Studien von den Fachzeitschriften «The Lancet» und «Am J Gastroenterology» definitiv zurückgezogen (The Lancet (eds.), London 2010). 2010 verlor Wakefield in Grossbritannien wegen Betrug seine Zulassung als Arzt (Dyer 2010; Deer 2011). Dennoch versucht er weiterhin seine Verschwörungstheorien zu verbreiten, etwa 2017 durch den Film «Vaxxed». Trotz der entlarvten Betrügereien Wakefields hält sich bei vielen impfkritischen Eltern der Irrglaube, die Impfung könne die genannten Krankheiten auslösen. In der Folge sank vor allem in Grossbritannien die MMR-Impfquote, was zu einem folgenschweren Anstieg der Masernfälle mit Todesfällen führte (Owens 2002; Asaria und MacMahon 2006; Pepys 2007).

Subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE): Im Gegensatz zu einer Masernerkrankung besteht kein kausaler Zusammenhang zwischen der Impfung und einer subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE). Die breite Anwendung der Masernimpfung konnte die Zahl der SSPE-Fälle jedoch äusserst stark senken (Campbell et al. 2007). Lebendimpfstoffe erhöhen das Risiko für eine SSPE nicht, selbst im Fall einer früheren Masernerkrankung (Duclos und Ward 1998). Im Hirngewebe von an SSPE erkrankten Patientinnen und Patienten werden mittels Gensequenzierung regelmässig Wildtyp-Masernviren nachgewiesen, aber noch nie wurden attenuierte Impfviren gefunden (Jin et al. 2001; Miki et al. 2002). Bei der eingehenden Analyse der wenigen Beschreibungen von geimpften Kindern mit einer SSPE wurde stets eine frühere Exposition gegenüber Masern-Wildviren festgestellt, die entweder nicht erkannt worden war oder deren Verlauf durch eine Immunglobulinprophylaxe beeinflusst worden war (Modlin 1977; Halsey 1980).

6.5.5. Meldungen von UIE in der Schweiz Erfassung der Unerwünschten Impferscheinungen (UIE) nach MMR-Impfung in der Schweiz:

Bei der Analyse der in der Schweiz gemeldeten vermuteten UIE wird zwischen Lokalreaktionen an der Einstichstelle und systemischen Symptomen unterschieden. Wenn eine MMR-Impfung zusammen mit anderen Impfungen verabreicht wird, lassen sich die vermuteten UIE's nicht immer den einzelnen Impfstoffen zuordnen. Auch ist es bei der MMR-Impfung nicht immer möglich, eine UIE einer bestimmten Impfstoffkomponente zuzuordnen. In **Tabelle 4** sind die UIE in einem zeitlichen Zusammenhang mit einer MMR-Impfung zusammengestellt, die dem Schweizerischen Heilmittelinstitut (Swissmedic) von Anfang 2003 bis Ende 2016 gemeldet wurden.

Tabelle 4:

Meldungen vermuteter systemischer Unerwünschter Impferscheinungen (UIE) in zeitlichem Zusammenhang mit der MMR-Impfung einzeln bzw. zeitgleich mit anderen Impfstoffen verabreicht; 14 Jahre: 2003–2016

	MMR-Impfung einzeln	MMR-Impfung zeitgleich mit anderen Impfstoffen	Total
Unspezifische UIE's			
Kopfschmerzen	12	10	22
Unspezifischer Ausschlag	32	14	46
Krampfepisode ohne Fieber	4	4	8
UIE's, die möglicherweise eine Impfkrankheit durch eine MMR-Impfung darstellen			
Fieberkrampf-Episode	10	14	24
Morbilliformes oder rubeoliformes Exanthem	14	6	20
Thrombopenie	7	3	10
Parotitis	2	2	4
Aseptische Meningitis	1	0	1
Arthralgie, Arthritis	3	1	4
UIE's, die möglicherweise eine allergischen Reaktion aufgrund einer MMR-Impfung darstellen			
Anaphylaxie	1	0	1
Urtikaria	2	0	2
Bronchospasmus	0	0	0
Quincke-Ödem	0	0	0
Überempfindlichkeitsreaktion	2	1	3
Weitere (theoretisch) mögliche UIE's			
Enzephalitis	0	1	1
Guillain-Barré-Syndrom	0	1	1
Subakute sklerosierende Panenzephalitis	1*	0	1*

(Daten des Schweizerischen Heilmittelinstituts Swissmedic; 2017)

* Bei dieser Meldung handelt es sich um keinen ursächlichen, sondern um einen zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung. Eine Masernerkrankung, die vor der Impfung erfolgt war, war Ursache dieser SSPE.

Im selben Zeitraum wurden in der **Schweiz rund 3,4 Millionen Dosen MMR- bzw. Masernimpfstoffe** verabreicht. Wichtig ist auch zu beachten, dass einerseits eine Dunkelziffer bei den Meldungen besteht, andererseits hängen nicht alle dieser Verdachts-Meldungen auch kausal mit einer Impfung zusammen. All diese Symptome oder Krankheiten einschliesslich Enzephalitis oder Guillain-Barré-Syndrom kommen mit einer bestimmten Hintergrundrate in der Bevölkerung vor, dies sowohl bei Ungeimpften, bei vor langer Zeit Geimpften und bei gerade kürzlich Geimpften. Die Tabelle sagt somit nichts über eine allfällige Kausalität aus.

6.6. Vorsichtsmassnahmen und Kontraindikationen**6.6.1. Vorsichtsmassnahmen**

Folgende Situationen können bei Durchführung der MMR-Impfung besondere Vorsichtsmassnahmen verlangen:

- **Verabreichung von Standard-Immunglobulinen** oder eines spezifischen IgG zu prophylaktischen oder therapeutischen Zwecken. In diesen Situationen muss die Verabreichung eines Lebendimpfstoffs verschoben werden, weil Immunglobuline (Ig) die im MMR-Impfstoff enthaltenen attenuierten Lebendviren inaktivieren können. Deshalb muss nach Gabe von Immunglobu-

linen mit einer MMR-Impfung zugewartet werden, bis die verabreichten Ig abgebaut sind. Die Karenzfrist für eine MMR-Verabreichung beträgt:

- **3 Monate** nach Immunglobulin-Gabe gegen Tetanus- oder gegen Hepatitis B,
- **4 Monate** nach Ig-Gabe gegen Tollwut,
- **5 Monate** nach Ig-Gabe gegen Masern oder gegen Varizellen sowie
- **11 Monate** nach intravenöser Ig-Therapie bei einem Kawasaki-Syndrom.

Können diese Karenzfristen nicht eingehalten werden, ist die Impfung zu wiederholen, oder der Erfolg ist serologisch zu überprüfen. (BAG/OFSP und CSV 2003)

- **Verabreichung von Blutprodukten.** Aus den gleichen Gründen wie bei der Verabreichung von Immunglobulinen muss die MMR-Impfung nach einer Erythrozytentransfusion um 3 Monate und nach einer Thrombozytentransfusion um 7 Monate verschoben werden (BAG/OFSP und CSV 2003). Ausserdem ist im Rahmen des Möglichen innerhalb von 14 Tagen nach der Verabreichung eines MMR-Impfstoffs die Transfusion eines Blutprodukts zu vermeiden.
- **Krampfleiden in der Anamnese.** Krampferkrankungen in der Familienanamnese sind keine Kontraindikation für die MMR-Impfung, ebensowenig wie eine eigene Epilepsie, sofern die Krankheit durch eine antiepileptische Therapie gut eingestellt ist. Ohne Behandlung besteht hingegen bei Vorschulkindern mit Krampfanamnese ein erhöhtes Krampfrisiko nach der MMR-Impfung. Dies hauptsächlich aufgrund des Fiebers, das durch die Impfung ausgelöst werden kann (und nicht etwa durch eine impfassozierte zerebrale Beeinträchtigung). Diese Situation, die mit den Eltern sorgfältig besprochen werden sollte, rechtfertigt keine antiepileptische Therapie, kann jedoch zur prophylaktischen Gabe eines Antipyretikums veranlassen (BAG/OFSP und CSV 2003).
- **Akute Thrombozytopenie/ITP-Episode** im Anschluss an eine frühere Verabreichung eines Impfstoffs mit einer Masern- und/oder Rötelnkomponente. Da eine solche Episode Folge der Infektion mit attenuierten Masern-und/oder Rötelnviren ist, lässt sich berechtigterweise annehmen, dass die erwartete Immunantwort gegen Masern und/oder Röteln tatsächlich erfolgt ist. Allerdings ist für die anderen beiden Komponenten eine Impfung mit insgesamt zwei Dosen erforderlich und hierbei ist das Risiko einer erneuten Thrombozytopenie oder ITP extrem gering, da ja bereits eine Immunität aufgebaut wurde. Dennoch ist gemäss Fachinformationen eine erneute Impfung für Personen, bei denen bereits nach der ersten Dosis eine Thrombozytopenie aufgetreten war, nicht empfohlen.
- **Chronische Thrombozytopenie.** Es empfiehlt sich, vor der Impfung die Thrombozytenzahl zu untersuchen, um eine Impfung bei einem sehr tiefen Wert zu verhindern.
- **Geplante Schwangerschaft.** Im Rahmen des Möglichen sollten Frauen nach einer MMR-Impfung während **30 Tagen** eine Schwangerschaft vermeiden. Angesichts der neueren Daten wurde die früher empfohlene und in der Fachinformation immer noch so formulierte Wartefrist von drei Monaten als zu lang beurteilt (WHO/OMS2011).

6.6.2. Kontraindikationen

Es wird empfohlen, hierzu auch die von Swissmedic genehmigten Fachinformationen der jeweiligen Produkte zu konsultieren, beispielsweise unter www.swissmedic-info.ch/ oder <http://compendium.ch/>. Die Verabreichung von MMR- oder Masernimpfstoffen ist in folgenden Situationen kontraindiziert:

- **Bestehende Schwangerschaft:**

Aufgrund des theoretischen Risikos einer Embryopathie ist die Impfung kontraindiziert. In der Praxis genügt es, sich mittels Anamnese zu vergewissern, dass keine Schwangerschaft besteht, bevor einer Frau im gebärfähigen Alter die Impfung angeboten wird. Die Durchführung eines Schwangerschaftstests ist hingegen nicht notwendig (WHO/OMS 2011).

Die versehentliche Impfung einer schwangeren Frau oder das Auftreten einer Schwangerschaft innerhalb von 30 Tagen nach einer MMR-Impfung stellt **keinen** Grund für einen Schwangerschaftsabbruch dar. Obschon ein theoretisches Risiko einer Embryopathie besteht, wurde bislang bei noch keiner Frau, die zu Beginn ihrer Schwangerschaft versehentlich geimpft wurde, eine impfbedingte Röteln-Embryopathie festgestellt (WHO/OMS2011).

- **Anaphylaxie:**

Anaphylaktische Reaktion unmittelbar nach einer früheren Verabreichung eines monovalenten (Masern oder Mumps oder Röteln) oder kombinierten Impfstoffs (MMR) oder eines Bestandteils des Impfstoffs (Gelatine).

- **Unbehandelte aktive Tuberkulose**

- **Maligne Erkrankung** mit schwerer Immunschwäche und/oder Auswirkung auf das hämatopoetische oder lymphatische System.

- **Humorale oder zelluläre Immundefizienz:**

Der Schutz von immungeschwächten Personen vor Masern, Mumps und Röteln beruht auf der Impfung ihres unmittelbaren Umfelds, d. h. der engen Kontaktpersonen wie auch auf einer hohen Durchimpfung in der Bevölkerung. Diese Strategie ist gefahrlos, da abgeschwächte Impfviren nicht vom geimpften Umfeld auf immungeschwächte Personen übertragbar sind.

Immundefekte, die ausschliesslich die **humorale Abwehr** betreffen, ändern das Risiko einer Impfinfektion nicht, beeinträchtigen jedoch die Fähigkeit zu einer Immunantwort und somit den Impfschutz erheblich.

Hingegen setzt eine Immundefizienz, die das **zelluläre Kompartiment** betrifft, die Fähigkeit herab, die virale Impfinfektion zu bekämpfen und erhöht folglich das Risiko von disseminierten Impf-Masern sowie deren Schweregrad.

Bei stark immungeschwächten Patientinnen und Patienten, die versehentlich einen Impfstoff mit einer Masernkomponente erhalten hatten, wurde von Masern-Einschlusskörperchen-Enzephalitis, Pneumonitis und Todesfällen als direkter Folge von durch das Impfvirus ausgelösten disseminierten Masern berichtet. Nachstehend sind die wichtigsten Situationen mit einem Immundefekt aufgeführt:

- **Angeborene oder vererbte Immundefizienz:** Personen mit Hypo- und Dysgammaglobulinämie. Personen mit einer familiären Anamnese, bis die Immunkompetenz der potenziell zu impfenden Person erwiesen ist. Die abgeschwächten, bei intaktem Immunsystem ungefährlichen Rötelnviren im MMR-Impfstoff können bei Personen mit schweren angeborenen Immundefekten eine teilweise lebensbedrohliche chronische Infektion auslösen, die zudem mit schweren granulomatösen Hautläsionen einhergeht. Weltweit beschrieben wurden Fälle mit folgenden genetischen Immundefekten:

Alter	< 1 Jahr	1–5 Jahre	≥ 6 Jahre & Erwachsene
CD4-Zellen / μ l	< 750	< 500	< 200

Sofern die CD4-Werte über den angegebenen liegen, kann eine MMR- bzw. Masernimpfung verabreicht werden.

– **Medikamentöse Immunsuppression:**

- Gewisse Lebendimpfungen wie gegen MMR oder Masern können trotz Immunsuppression unter gewissen Voraussetzungen eingesetzt werden. Nach Absetzen oder Pausieren einer immunsupprimierenden Medikation sind unterschiedliche Zeitintervalle vor der Gabe eines Lebendimpfstoffs zu beachten. Hierzu sollten die 2017 im BAG Bulletin publizierten «Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen» konsultiert werden (www.bag.admin.ch/empfehlungen-impfungen-prophylaxe) (BAG/OFSP 2017a).
- Falls das **Kortikoid** das einzige immunsupprimierende Medikament ist:
 - Eine Hochdosis Kortikosteroid-Therapie mit einem Prednisonäquivalent ≥ 20 mg/Tag (oder ≥ 2 mg/kg/Tag bei Kindern unter 10 kg) während einer Dauer von ≥ 2 Wochen ist eine **Kontraindikation** für die MMR-Impfung bis zu einem Monat nach Therapieende. **Anmerkung:** topische/lokale oder systemische < 2 Wochen oder systemische Niedrigdosis- oder physiologische Ersatz-Kortikosteroidtherapien stellen keine Kontraindikation für die MMR-Impfung dar. (BAG / OFSP 2017a)
 - **< 24 Monate nach Transplantation von Blut-Stammzellen**
Nach Transplantation von Blut-Stammzellen muss für eine Impfung gegen MMR oder Masern ein Mindestabstand von 24 Monaten eingehalten werden. Auch eine aktive Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (graft-versus-host disease) stellt eine Kontraindikation dar (BAG/OFSP 2012b).
 - **Nach Transplantation eines soliden Organs:**
Lebendimpfstoffe sind nach Transplantation eines soliden Organs grundsätzlich kontraindiziert und sollten deshalb unbedingt (möglichst frühzeitig) vor der Transplantation verabreicht werden (BAG/OFSP 2014).

6.6.3. «Falsche / Vermeintliche Kontraindikation»

Vermeintliche Kontraindikationen entsprechen Situationen, welche die Verschiebung einer MMR-Impfung oder

Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom), kombinierter Immundefekt (CID), variables Immundefektsyndrom (CVID), Knorpel-Haar-Hypoplasie, Marden-Walker-Syndrom, NEMO-Mangel (NF-kappa-B essential modulator), X-gebundene Agammaglobulinämie (Aufzählung nicht abschliessend) (Perelygina et al. 2016).

- **Immundefizienz bei schwerer HIV-Infektion:** Der «Schweregrad» wird altersabhängig durch die CD4+-Lymphozyten-Zahl (μ l) bestimmt. (Yeager et al. 1972) (Moss et al. 2003)

den Verzicht darauf nicht rechtfertigen. Der Begriff «vermeintliche Kontraindikation» verweist darauf, dass die Öffentlichkeit diese Situationen fälschlicherweise als wirkliche Kontraindikationen betrachtet. Dazu gehören:

- **Lokale allergische Reaktionen** und eine – selbst ausgedehnte – **Urtikaria** sind keine Kontraindikation. Dasselbe gilt für eine **Hühnerei-Allergie**, selbst wenn sie klinisch gesichert ist.
- **Stillen.** Obwohl sich einzelne Virenpartikel in sehr geringen Mengen in der Muttermilch nachweisen lassen, ist eine Gesundheitsbeeinträchtigung beim Neugeborenen ausgeschlossen.
- **Vorbestehende Immunität** gegenüber einer (oder mehreren) viralen Komponenten des trivalenten MMR-Impfstoffs, die durch eine frühere Impfung oder eine überstandene Erkrankung erworben wurde. Bei einer vorbestehenden Immunität wird/werden die überflüssige(n) Komponente(n) rasch neutralisiert, sodass kein Risiko einer Überimmunisierung besteht.
- **Lokale Kortikoidtherapie** (lokale Anwendung, Weichteilinfiltration, Inhalation) oder **Kortikoidtherapie mit niedrigen Dosen**, d.h. Prednisonäquivalent < 20 mg/Tag (oder < 2 mg/kg/Tag) oder eine vorgesehene Dauer < 2 Wochen. (siehe 6.6.2.)
- **Idiopathische thrombozytopenische Purpura** in der Vorgeschichte.

6.7. Interaktionen

Die attenuierten (monovalenten oder trivalenten) Lebendimpfstoffe gegen Masern, Mumps und Röteln können gleichzeitig mit inaktivierten Impfstoffen verabreicht werden. Hingegen können sie die Replikation anderer attenuierter Impfvirenstämme (und somit den Impfschutz) beeinträchtigen, falls diese Tage oder Wochen danach verabreicht werden.

In der Praxis bedeutet dies: Lebendimpfstoffe gleichzeitig (am selben Tag), oder aber mit 4 Wochen Abstand verabreichen. Die Masern/MMR-Impfung kann zeitgleich mit anderen Lebendimpfstoffen (z.B. gegen Varizellen) oder zumindest am selben Tag verabreicht werden (White et al. 1997). Dies muss an unterschiedlichen Injektionsorten erfolgen, z.B. linker und rechter Arm.

Die **Gelbfieberimpfung** stellt unter den Lebendimpfstoffen eine Ausnahme dar: hier wird empfohlen, zwischen beiden Impfungen mindestens 4 Wochen zuzuwarten, d. h. diese möglichst nicht am selben Tag zu verabreichen (Michel et al. 2015; Goujon et al. 2017).

Zu Totimpfstoffen (z.B. gegen Hepatitis A und B, Meningokokken) wird hingegen kein zeitlicher Abstand benötigt, und es ist keine Interaktion zu befürchten. Lebendimpfstoffe können somit in beliebigem Abstand (Stunden, Tage, Wochen) vor oder nach Totimpfstoffen verabreicht werden (Shinefield, Henry R. 2006).

Masern/MMR-Impfstoffe dürfen nicht kurz vor oder nach der Infusion von Immunglobulinen oder der Transfusion von Blutprodukten verabreicht werden. Dies könnte die virale Replikation der Impfstämme beeinträchtigen. Dieses Phänomen und seine praktischen Folgen werden weiter oben in der Rubrik «Vorsichtsmassnahmen» beschrieben. Die Galenik verbietet es, die Produkte in der gleichen Spritze/Injektion zu mischen.

7. Impfstrategie

7.1. Ziele der Impfpflicht

Die MMR-Impfung kann die schweren Komplikationen, bleibenden Schäden und Todesfälle aufgrund von Masern-, Mumps- und Rötelerkrankungen verhindern.

Nach der Definition der Impf-Empfehlungskategorien für die Schweiz ist die MMR-Impfung eine **«Basisimpfung»** (BAG/OFSP 2005). Sie gilt als unerlässlich für die individuelle und öffentliche Gesundheit, muss von der gesamten Ärzteschaft für alle Kleinkinder empfohlen werden und nach den Empfehlungen des aktuellen Schweizerischen Impfplans durchgeführt werden.

Zudem bilden die Impfungen gegen Masern und Röteln Teil der (2011 verabschiedeten) nationalen, europäischen und WHO-Strategie zur baldmöglichsten Elimination dieser beiden Krankheiten.

Um die **Elimination der Masern in der Schweiz** zu erreichen, müssen zwei Voraussetzungen erfüllt sein:

1. Bei den Zweijährigen muss eine Durchimpfung mit zwei Masernimpfdosen von $\geq 95\%$ erreicht und dauerhaft aufrechterhalten werden.
2. Alle nach 1963 geborenen Personen, die nicht oder nur unvollständig geimpft sind, sollen eine Masern-Nachholimpfung erhalten

Im Hinblick auf die erste Voraussetzung müssen die Kinderärztinnen und -ärzte systematisch und zum vorgesehenen Zeitpunkt die vollständige Impfung aller Kinder anbieten. Sie sollen darauf achten, die Impfung nicht bis ins Vorschulalter zu verzögern.

Die zweite Voraussetzung betrifft alle in der Grundversorgung tätigen Ärztinnen und Ärzte, die Gynäkologinnen, die Armeearzte, aber auch bei Verletzungen bezüglich der Tetanusimpfung oder bei reisemedizinischen Konsultationen). Sie sollen den Impfstatus überprüfen und die fehlenden Impfungen vorschlagen (einschliesslich MMR). Bei 1963 oder früher geborene Personen geht man davon aus, dass sie mit hoher Wahrscheinlichkeit die Masern durchgemacht haben; sie gelten somit als geschützt.

Um Säuglinge besser vor den Masern und ihren Komplikationen zu schützen, wurde zwischen 2003 und 2017 bereits im Alter von 9–11 Monaten für diejenigen Säuglinge empfohlen, die ein erhöhtes **Expositionsrisiko** haben (z. B. in Krippen).

Da bei Säuglingen von geimpften Müttern die übertragenen **passiven Schutzantikörper** etwas früher abnehmen als bei Säuglingen von Müttern nach einer Masernerkrankung, bietet eine Vorverlegung des Impfters der 1. MMR-Dosis von 12 auf 9 Monate **für alle Säuglinge** sowie eine Vorverlegung der 2. Dosis auf 12 Monate auch langfristig einen ausreichend hohen Schutz. Zudem wird durch die Vorverlegung beider Impftermine (1. und 2. Dosis) die Anzahl susceptibler Kinder in den ersten Lebensjahren, insbesondere im zweiten Lebensjahr deutlich verringert.

Die Tabelle 5 zeigt für 2016 die MCV2-Durchimpfungsrate, den Maserneliminations-Status sowie für 2018 die MMR-Impfempfehlungen in verschiedenen Ländern

Tabelle 5:

MCV2-Durchimpfungsraten, Maserneliminations-Status und MMR-Impfempfehlungen in verschiedenen Staaten

Land	Durchimpfungsrate MCV2 bei Kindern (%) *	Masern eliminations-Status *	Empfohlene Impfung	Impfschema (Alter in Monaten) ***	
				MMR1 (1. Dosis)	MMR2 (2. Dosis)
Australien	94	Eliminiert	MMRV	15	18
Belgien	75 (Brüssel & Wallonien); 87 (Flandern)	Endemisch	MMR	12	11–12 Jahre
Dänemark	71 (4 J.)	Eliminiert	MMR	15	4 Jahre
Deutschland	85 (3 J.)	Unterbrochen**	MMRV	11–14	15–23
Finnland	94 (MCV1) 85 (MCV2)	Eliminiert	MMR	12–18	6 Jahre
Frankreich	79	Endemisch	MMR	12	18
Grossbritannien	94 (MCV1) 88 (MCV2)	Eliminiert	MMR	12	3 Jahre
Italien	82 (5–6 J.)	Endemisch	MMR	13–15	5–6 Jahre
Japan	93	Eliminiert	MR	12	5 Jahre
Kanada	90 (2013)	Eliminiert	MMRV	12	18 (spätestens bis 6 Jahre)
Korea Rep.	97	Eliminiert	MMR	12–15	4–6 Jahre
Kuba	98	Eliminiert	MMR	12	6 Jahre
Mexiko	98	Eliminiert	MMR	12	6 Jahre
Neuseeland	89	Eliminiert	MMR	15	4 Jahre
Niederlande	92	Eliminiert	MMR	14	9 Jahre
Norwegen	96	Eliminiert	MMR	15	11 Jahre
Österreich	89	Unterbrochen**	MMR	11 (ab 9; spätestens bis 23)	12 (bzw. 1 Monat nach MMR1)
Portugal	95	Eliminiert	MMR	12	5–6 Jahre
Schweden	95	Eliminiert	MMR	18	6–8 Jahre
Schweiz	87	Unterbrochen**	MMR	9	12
Spanien	95	Eliminiert	MMR	12	3–4 Jahre
USA	92 (MCV1)	Eliminiert	MMR	12	4 Jahre

*) Gemäss WHO oder ECDC, die meisten Angaben betreffen das Jahr 2016

**) Endemische Masern-Übertragung für ≥ 12 Monate unterbrochen

***) Stand: Mai 2018

Quellen: www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/en/; https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Measles-rapid-risk-assessment-European-Union-countries_0.pdf; <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/vaccination-coverage-second-dose-measles-containing-vaccine-country-2016-who-4>; www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/348013/6th-RVC-final-for-web-posting.pdf?ua=1; www.cdc.gov/mmwr/volumes/67/wr/mm6717a3.htm; <http://iris.wpro.who.int/bitstream/handle/10665.1/13936/RS-2017-GE-49-CHN-eng.pdf>; www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/sykdommer-a-a/meslinger-morbili---veileder-for-h/#forekomst-i-norge

7.2. Ökonomische Aspekte

Die MMR-Impfung ist nicht nur sehr wirksam, sondern sie zahlt sich auch aus: Sie trägt zur Verringerung der Kosten im Gesundheitswesen bei.

Mit nur wenigen anderen kostengünstigen Präventionsmassnahmen konnte die Sterblichkeit bei Kindern weltweit seit 2000 in so kurzer Zeit und so drastisch (-84 %) reduziert werden wie mit der MMR- bzw. Masernimpfung. Alleine die Komponente gegen Masern verhinderte seit 2000 insgesamt 20.4 Millionen Todesfälle. (Quelle: WHO und www.measlesrubellainitiative.org)

In Deutschland kostete im Jahr 2009 eine Masernerkrankung durchschnittlich 373 Euro und eine masernbedingte Hospitalisation 1877 Euro. Die mittlere Hospitalisationsdauer (Median) für masernerkrankte Kinder betrug sechs Tage. Ausserdem schien die effektive Anzahl Fälle von Masern und Mumps deutlich grösser zu sein als die im Meldesystem erfassten Fälle, wie eine Analyse von Krankenversicherungsdaten ergab (Damm et al. 2016).

Das Kosten-Nutzen-Verhältnis der MMR-Impfung wurde für die Schweiz (Iten et al. 2009) anhand der Resultate einer US-amerikanischen Studie von Zhou et al. evaluiert (Zhou et al. 2004). Die Resultate zeigen, dass sich mit einer Durchimpfung von 95 % aller Kleinkinder im Vergleich zu einer Situation ohne Impfung jährlich 67000 Masernfälle verhindern und damit direkte und indirekte Kosten von rund CHF 221 Millionen einsparen lassen.

Auch in einer Situation, in der die Mehrheit bereits gegen Masern immun ist, zahlt sich die Impfung der nicht immunen Personen aus: In der Schweiz belaufen sich die Kosten der MMR-Impfung (Impfstoff und medizinische Leistung) auf rund CHF 55–70 pro Dosis. Das ergibt insgesamt rund CHF 10 Millionen pro Jahr, um 95 % einer Geburtskohorte von rund 75000 Kindern mit zwei Dosen zu impfen. Die durchschnittlichen direkten (=medizinischen) Kosten eines Masernfalls, inklusive Hospitalisationskosten werden auf CHF 1600 geschätzt. Zu diesem Betrag kommen noch die indirekten Kosten (Produktivitätsverlust für die Wirtschaft und im Privatleben) hinzu, die sich auf rund CHF 2000 pro Masernfall belaufen. Dazu kommen noch die Kosten für die Massnahmen, die von der Ärzteschaft und den Gesundheitsbehörden getroffen werden, um Sekundärfälle zu verhindern (Chen et al. 2011). Gemäss Diebold et al. kann sich dieser Betrag auf bis zu CHF 5500 pro Masernfall belaufen (Diebold et al. 2008).

Die Masernepidemie 2006–2009 hat medizinische Kosten von etwa CHF 6,8 Millionen verursacht. Zusammen mit indirekten Kosten von rund CHF 8,9 Millionen belaufen sich die Gesamtkosten schätzungsweise auf CHF 15,7 Millionen (ohne Massnahmen zum Schutz der öffentlichen Gesundheit).

Mit Kosten von rund CHF 10 Millionen jährlich für die MMR-Impfung und verhinderten direkten und indirekten Krankheitskosten von 221 Millionen, lassen sich in der Schweiz somit jedes Jahr rund CHF 211 Millionen einsparen, d. h. mit der MMR-Impfung wird jeweils mehr als das Zwanzigfache der eingesetzten Kosten eingespart.

8. Impfpfehlungen zu MMR

Für die vollständige Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln müssen **zwei Dosen** in einem **Mindestabstand von vier Wochen** verabreicht werden. Für Kinder, die nach dem Routineschema geimpft werden, empfiehlt der schweizerische Impfplan einen etwas längeren Abstand (siehe 8.1.). Der kürzest mögliche Abstand von vier Wochen ist vor allem bei Nachholimpfungen wichtig, damit die zweite Dosis nicht vergessen geht und somit ein vollständiger Schutz erreicht werden kann. Im Hinblick auf ein einfaches und pragmatisches Vorgehen wird die Röteln- und Mumpsimpfung zeitgleich mit der Masernimpfung unter Verwendung des trivalenten **Kombinationsimpfstoffs** (MMR) empfohlen. Die Bevorzugung des Kombinationsimpfstoffs ist aus zwei Gründen sinnvoll: a) Die Verwendung von monovalenten Impfstoffen würde das Risiko erhöhen, dass einige Impfungen nicht vollständig durchgeführt werden und die Verabreichung aller Dosen komplizieren und erschweren. b) Die Immunogenität, die klinische Schutzwirkung vor Erkrankung, die Reaktogenität wie auch die Sicherheit der drei Einzelkomponenten von MMR-Impfstoffen ist identisch mit jener der einzelnen monovalenten Impfstoffe. Die in der Schweiz verfügbaren Produkte sind weiter oben in Punkt 6.4. aufgeführt.

Im Hinblick auf das Ziel der Masernelimination in der Schweiz wie in der ganzen WHO-Region Europa sind Ärztinnen und Ärzte weiterhin aufgefordert, alle notwendigen Anstrengungen zu unternehmen, um Kleinkinder im für die Impfung empfohlenen Alter zu impfen sowie bei allen nach 1963 geborenen Personen aktiv nach Impflücken zu suchen und diese ggf. mit einer Nachholimpfung zu schliessen.

Alle **Empfohlenen Basisimpfungen** wie die MMR-Impfung im Säuglings- bzw. Kleinkindesalter sind unerlässlich für die individuelle und öffentliche Gesundheit und sie sind von der Schweizer Ärzteschaft ihren Patientinnen und Patienten gemäss den Vorgaben des Schweizerischen Impfplans zu empfehlen. (www.bag.admin.ch/impfplan)

Mit dem **ab 2019 neu empfohlenen MMR-Impfschema** im Alter von 9 und 12 Monaten für alle Kinder soll die Zahl der für Masern anfälligen Säuglinge und Kleinkinder reduziert werden, indem ein früherer Schutz und eine weniger verzögerte Verabreichung der zweiten Dosis sichergestellt werden. Damit lässt sich das Risiko von Masern bei Kleinkindern minimieren. Der epidemiologische Bedarf, die in der Schweiz noch immer hohe Zahl an masernempfindlichen Säuglingen vor einer Erkrankung und Komplikationen zu schützen, überwiegt bei Weitem den geringen immunologischen Nachteil einer etwas früher verabreichten ersten Dosis.

8.1. Empfohlene Basisimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR)

Empfohlen sind **zwei Dosen eines MMR-Impfstoffs**¹: die erste im Alter von **9 Monaten** und die zweite im Alter von **12 Monaten**.

Für Säuglinge mit Exposition zu einem Masernfall, bei einem lokalen Ausbruch, einer Epidemie in der Umgebung oder einer Reise in ein Epidemiegebiet wird die erste

¹ Kombinationsimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln

MMR-Dosis bereits **ab dem Alter von 6 Monaten** empfohlen. Im Fall einer MMR-Impfung im Alter von 6 bis 8 Monaten sind für einen vollständigen Schutz **insgesamt drei Dosen** erforderlich. Diese Empfehlung basiert auf immunologischen Studien, gemäss denen ein dauerhafter Schutz nur bei einer MMR-Impfung ab dem Alter von 9 Monaten gewährleistet ist. Die **zweite Dosis** erfolgt dann **mit 9 Monaten**, die **dritte Dosis mit 12 Monaten**. Zwischen zwei Dosen sollte ein Intervall von mindestens 4 Wochen eingehalten werden.

8.2. MMR-Nachholimpfung

Eine MMR-Nachholimpfung ist **für alle** noch nicht immunen bzw. **nicht vollständig geimpften**, nach 1963 geborenen Personen empfohlen. Sie umfasst auch Kinder **ab dem Alter von 13 Monaten**.

Die Nachholimpfung bei Ungeimpften umfasst immer zwei MMR-Dosen im Abstand von mindestens vier Wochen, bei bislang einmal MMR-geimpften Personen genügt eine weitere Impfdosis.

Speziell empfohlen ist die Nachholimpfung besonders in folgenden Situationen:

1. **Alle Frauen im gebärfähigen Alter** sowie **Wöchnerinnen**. Es wird empfohlen, alle Frauen im gebärfähigen Alter ohne nachgewiesene zweimalige MMR-Impfung vor einer Schwangerschaft systematisch zu impfen. Frauen sollen während **30 Tagen nach einer MMR-Impfung eine Schwangerschaft vermeiden**. Wird bei einer schwangeren Frau die Indikation für eine Nachholimpfung gestellt, muss die Impfung ab dem Wochenbett vorgesehen werden. Die Nachholimpfung soll unabhängig davon erfolgen, ob die Mutter stillt oder nicht (vgl. Abschnitt 6.6.3.). Zusätzlich sollte auch sichergestellt werden, dass die Personen im Umfeld der schwangeren Frau (insbesondere die Familie, evtl. auch Arbeitsplatz) und nach Geburt im Umfeld des Neugeborenen geimpft sind (**«Cocooning»-Strategie**) (Banatvala und Brown 2004; BAG/OFSP et al. 2006).
2. **Beruflich exponierte Personen**, insbesondere auch Medizinal- und Pflegefachpersonen, die diese Infektionen auf Schwangere und andere Risikopatienten übertragen können (z.B. in Frauenspitälern, Kinderkliniken usw.).
3. Falls die MMR-Impfung mit **Triviraten®** (Mumps-Stamm Rubini) durchgeführt wurde, so sollte die Impfung (2 Dosen) nachgeholt werden.

Die MMR-Impfung kann gefahrlos und ohne erhöhtes Risiko von unerwünschten Impferscheinungen allen Personen verabreicht werden, die bereits die eine oder andere (oder mehrere) der drei Krankheiten durchgemacht haben oder bereits die eine oder andere (oder mehrere) Impfungen erhalten haben. Die zum Impfzeitpunkt allenfalls vorhandenen Antikörper neutralisieren die Impfviren umgehend.

Vor 1964 geborene Personen sind mit grosser Wahrscheinlichkeit durch früheren Kontakt mit den Erregern bereits immun gegen Masern und Röteln, eine MMR-Nachholimpfung ist deshalb nicht mehr angezeigt.

8.3. Serologische Testung zum Immunitätsnachweis

Eine serologische Kontrolle zum Nachweis der Immunität nach der MMR-Impfung wird bei gesunden Personen

nicht empfohlen, da die Aussagekraft eingeschränkt ist aufgrund von häufigen falsch negativen Ergebnissen sowie einem fehlenden serologischen Korrelat für Schutz, besonders bei Mumps. (Dierig und Heininger 2015; Heininger 2015).

Die **Bestimmung der IgG-Antikörper** (Röteln, Masern) wird im Fall einer **Schwangerschaft** nur bei denjenigen Schwangeren empfohlen, die nicht geimpft sind oder deren Impfstatus nicht bekannt ist (BAG/OFSP et al. 2006).

Bei **gynäkologischen Konsultationen** von Frauen im gebärfähigen Alter soll **bei jeder neuen Patientin systematisch** deren **Impfstatus kontrolliert** werden, und nötigenfalls sollten – sofern die Frau nicht schwanger ist – die fehlenden (1 oder 2) MMR-Impfdosen ohne vorgängige Serologie unverzüglich nachgeholt werden.

Angesichts des hohen Schutzes, den die Rötelnimpfung bietet, wird empfohlen, **keine** Röteln-Serologie nach 2 dokumentierten Impfdosen durchzuführen (BAG/OFSP et al. 2006).

9. Weitere Massnahmen

9.1. Postexpositionelle Impfung und Antikörper-Prophylaxe (IgG)

Postexpositionelle Impfung:

Mit einer Dosis **Masernimpfstoff**, die **innerhalb von 72 Stunden** nach Exposition verabreicht wird, lässt sich die Krankheit oftmals verhindern oder die Symptome mildern (Berkovich und Starr 1963; Watson 1963; Ruuskanen et al. 1978; Sakuta et al. 2008; Sheppard et al. 2009; Barabeig und Rovira 2011). Die Wirksamkeit der postexpositionellen Impfung ist jedoch schwierig vorhersagbar, da sie von mehreren Faktoren wie der Dauer und Intensität der Exposition, der Zeitspanne zwischen der Exposition und der Impfung sowie der Immunkompetenz der Person abhängt. Das Erkrankungsrisiko kann grundsätzlich nur verringert werden, wenn die Impfung 1. innert maximal 72 Stunden nach Expositionbeginn erhalten wird, 2. die Exposition nur kurzzeitig war und 3. es sich bei den Exponierten nicht um Personen vom selben Haushalt wie der Masernfall handelt, denn in aller Regel fand eine Exposition im Haushalt bereits mehr als 72 Stunden vor Diagnosestellung statt (Watson 1963; King et al. 1990; Rice et al. 2004). Die postexpositionelle Masernimpfung soll auch bei unvollständig geimpften Personen (1 Impfdosis) angewandt werden (Addiss et al. 1988).

Die Wirksamkeit wurde anlässlich eines Masernausbruchs in New York City im Jahr 2013 bei 208 nicht immunen Kontaktpersonen unter 19 Jahren untersucht. Die Wirksamkeit einer postexpositionellen MMR-Dosis (≤ 72 Stunden nach Exposition) betrug 83,4 % (95 % VI, 34,4 %, 95,8 %) (Arciuolo et al. 2017).

Im Gegensatz zu Masern ist es nach einer Exposition gegenüber **Röteln-** oder **Mumpsviren** nicht möglich, die Krankheit bei ungeimpften Personen durch eine postexpositionelle Impfung abzuschwächen oder gar zu verhindern, unabhängig davon, wie früh nach der Exposition diese verabreicht wird.

Hingegen gibt es im Fall von **Mumps** Hinweise darauf, dass bei mit zwei Dosen Geimpften eine kurz nach der Exposition gegebene dritte Dosis das Erkrankungsrisiko senken kann. Bei einem Mumpsausbruch 2016 an der University of Iowa, USA, mit 259 Erkrankten erhielten rund 4800 Studentinnen und Studenten eine dritte Dosis eines MMR-Impfstoffs. Die Erkrankungsrate war bei denjenigen, die eine dritte Dosis erhielten, signifikant niedriger als bei solchen, die nur mit zwei Dosen geimpft waren (6,7 vs. 14,5 Fälle pro 1000 Einwohnerinnen und Einwohner, $P < 0,001$) (Cardemil et al. 2017).

Postexpositionelle Antikörper-Prophylaxe (IgG):

Es ist möglich, Masern in gewissen Fällen durch eine passive Immunisierung mittels Verabreichung von **IgG (Gammaglobulinen)** zu verhindern. Die passive Immunisierung ist hauptsächlich für Personen bestimmt, bei welchen die Impfung kontraindiziert ist (Säuglinge unter 6 Monaten, schwangere Frauen und Personen mit einer Immunschwäche). Viel seltener kommt sie für weitere gefährdete Personen zur Anwendung, bei denen die Frist von 72 Stunden für eine postexpositionelle Impfung abgelaufen ist. Sie hat einerseits den Vorteil, rasch zu wirken (sofort nach der Verabreichung der Gammaglobuline), andererseits den Nachteil, dass sie parenteral verabreicht werden muss und die Wirksamkeit zeitlich stark begrenzt ist (Wochen). Zudem kann die MMR-Impfung erst 5 Monate später verabreicht werden. Grundsätzlich ist ein

spezifisches Gammaglobulinpräparat (das bei Patientinnen/Patienten gewonnen wird, deren Masernerkrankung am Abklingen ist) einem Standardpräparat vorzuziehen. Da jedoch in der Schweiz keine solchen spezifischen Präparate verfügbar sind, wird empfohlen, **innerhalb von 6 Tagen nach Exposition** ein Standardpräparat (0,4 g pro kg Körpergewicht) intravenös zu verabreichen. Die Schutzwirkung der postexpositionellen passiven Immunisierung lässt sich aus oben genannten Gründen ebenso schwer vorhersagen wie jene der postexpositionellen Impfung. In der oben erwähnten Studie von Arciuolo et al. anlässlich des Masernausbruchs in New York City erkrankte keine der 77 Kontaktpersonen, die innert sechs Tagen Immunglobuline erhalten hatten, an Masern. Die theoretische Wirksamkeit in dieser Studie betrug somit 100 % (95 % VI, 56,2 %, 99,8 %) (Arciuolo et al. 2017).

9.2. Massnahmen zur Vermeidung von Sekundärfällen Masernausbrüche:

Masernverdachtsfälle, Masernfälle und -ausbrüche sollen so frühzeitig wie möglich erkannt und entsprechende Massnahmen zur Einschränkung der Weiterverbreitung des Virus so rasch wie möglich umgesetzt werden. Die Unterbrechung der Masernübertragung dient der Vermeidung von nachfolgenden Erkrankungsfällen und deren möglichen Komplikationen, insbesondere auch bei Personen, die nicht geimpft werden können oder bei denen die Impfung zu keinem Infektionsschutz geführt hat. Die Massnahmen zur Bekämpfung von Masernausbrüchen müssen auf nationaler Ebene einheitlich und harmonisiert umgesetzt werden. Die Kantonsärztlichen Dienste als zuständige Behörde suchen aktiv nach nicht immunen oder unvollständig geimpften Personen im Umfeld von exponierten, nicht immunen Fällen. Diesen Personen bieten sie die Nachholimpfung und Vervollständigung des Impfschutzes an. Die im Jahr 2013 vom BAG publizierten **«Richtlinien zur Bekämpfung von Masern und Masernausbrüchen»** richten sich in erster Linie an die kantonsärztlichen Dienste, die für die Koordination und Überwachung der Massnahmen zuständig sind, sowie an die behandelnden Ärztinnen und Ärzte und an weitere Gesundheitsfachpersonen, welche die Massnahmen umsetzen (www.bag.admin.ch/empfehlungen-impfungen-prophylaxe) (BAG/OFSP 2013a).

Bei allen Beschäftigten im Gesundheitswesen (BiG), die mit weniger als zwei Dosen geimpft sind und die eine Nachholimpfung ablehnen, sind im Fall einer Exposition geeignete Massnahmen zum persönlichen Schutz und zur Verhinderung einer Weiterverbreitung zu ergreifen (postexpositionelle Behandlung, Wechsel auf Arbeit ohne Patientenkontakt, temporäres Freistellen von der Arbeit etc.). Zu Übertragungen von Masern **an Bord von Flugzeugen** auf Inland- und Auslandsflügen liegen zahlreiche Berichte vor (van Binnendijk et al. 2008; Edelson 2012). Mit einem «Contact Tracing» der exponierten Fluggäste, wie es die Europäische Union empfiehlt, lassen sich Sekundärfälle verhindern (ECDC 2009). Die zuständigen nationalen Behörden (für die Schweiz das BAG) tauschen dabei (und mit den betroffenen Kantonen) die Kontaktdaten der betroffenen Passagiere aus, damit sie die nötigen Massnahmen zur Einschränkung weiterer Übertragung treffen können.

12. Literatur

- Addiss, D. G.; Berg, J. L.; Davis, Joseph H. (1988):** Revaccination of previously vaccinated siblings of children with measles during an outbreak. In: *Journal of Infectious diseases* 157 (3), S. 610–611.
- Ali, M. E.; Albar, H. M. (1997):** Measles in pregnancy: maternal morbidity and perinatal outcome. In: *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* (59(2)), S. 109–113. DOI: 10.1016/S0020-7292(97)00196-3.
- Althaus, Christian L.; Salathé, Marcel (2015):** Measles Vaccination Coverage and Cases among Vaccinated Persons. In: *Emerging infectious diseases* 21 (8), S. 1480–1481. DOI: 10.3201/eid2108.150284.
- Altpeker, Ekkehardt; Wymann, Monica N.; Richard, Jean-Luc; Mäusezahl-Feuz, Mirjam (2018):** Marked increase in measles vaccination coverage among young adults in Switzerland: a campaign or cohort effect? In: *International journal of public health* 63 (5), S. 589–599. DOI: 10.1007/s00038-018-1102-x.
- American Academy of Pediatrics (AAP) (Hg.) (2000):** Red Book 2000. Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th Edition. Unter Mitarbeit von Committee on Infectious Diseases American Academy of Pediatrics. American Academy of Pediatrics (AAP). 25. Aufl. Elk Grove Village, IL, USA: Pickering L.K.
- Anders, J. F.; Jacobson, Robert M.; Poland, Gregory A.; Jacobsen, Steven J.; Wollan, Peter C. (1996):** Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. In: *Pediatr Infect Dis J* 15 (1), S. 62–66.
- Anderson, R. M.; May, R. M. (1990):** Immunisation and herd immunity. In: *Lancet* 335 (8690), S. 641–645.
- Andrus, Jon Kim; de Quadros, Ciro A; Solórzano, Carlos Castillo; Periago, Mirta Roses; Henderson, D. A. (2011):** Measles and rubella eradication in the Americas. In: *Vaccine* 29 Suppl 4, D91-6. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.04.059.
- Arciuolo, Robert J.; Jablonski, Rachel R.; Zucker, Jane R.; Rosen, Jennifer B. (2017):** Effectiveness of Measles Vaccination and Immune Globulin Post-Exposure Prophylaxis in an Outbreak Setting—New York City, 2013. In: *Clinical Infectious Diseases*. DOI: 10.1093/cid/cix639.
- Asahi, Takahiro; Ueda, K.; Hidaka, Y.; Miyazaki, C.; Tanaka, Y.; Nishima, S. (1997):** Twenty-three-year follow-up study of rubella antibodies after immunization in a closed population, and serological response to revaccination. In: *Vaccine* 15 (16), S. 1791–1795.
- Asaria, Perviz; MacMahon, Eithne (2006):** Measles in the United Kingdom: can we eradicate it by 2010? In: *BMJ (Clinical research ed.)* 333 (7574), S. 890–895. DOI: 10.1136/bmj.38989.445845.7C.
- Avota, Elita; Gassert, Evelyn; Schneider-Schaulies, Sibylle (2010):** Measles virus-induced immunosuppression. From effector to mechanism. In: *Med Microbiol Immunol* (1999), S. 227–237.
- BAG (2005):** BAG. Neue Impfempfehlungen. Impfempfehlungen in der Schweiz: Empfehlungskategorien. Bull BAG 2005; N°45: 817-21.
- BAG (2012a):** Nationale Strategie zur Masernelimination 2011–2015. Kurzfassung.
- BAG (2012b):** BAG. Empfehlungen zur Impfung von Empfängerinnen und Empfängern von Blutstammzellen. Bull BAG 2012; N°21: 363-70.
- BAG (2013a):** Richtlinien zur Bekämpfung von Masern und Masernausrüchen. Richtlinien und Empfehlungen. 2013 (April). Online verfügbar unter <http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00684/01087/index.html?lang=de>.
- BAG (2013b):** Masernepidemiologie in der Schweiz: heute und in jüngster Zeit. In: *Bulletin BAG* 2013 (17), S. 276–277.
- BAG (2014):** Impfempfehlungen betreffend Transplantation eines soliden Organs. In: *Bulletin BAG* 2014 (8), S. 155–158.
- BAG (2017a):** Impfprinzipien und Empfehlungen für Personen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder anderen gastroenterologischen (Auto-)Immunerkrankungen. In: *Bulletin BAG* 2017 (50), S. 28–31.
- BAG (2017b):** SPSU Jahresbericht 2016. In: *Bulletin BAG* 2017 (50), S. 13–27.
- BAG (2018):** Durchimpfung von 2-, 8- und 16-jährigen Kindern in der Schweiz, 2014–2016. In: *Bulletin BAG* 2018 (24).
- BAG; EKIF (2003):** Allgemeine Empfehlungen zu Impfungen. Richtlinien und Empfehlungen.
- BAG; EKIF; SSGO – gynécologie Suisse (2006):** Impfung von Frauen im gebärfähigen Alter gegen Röteln, Masern, Mumps und Varizellen. Richtlinien und Empfehlungen. In: *Bulletin BAG* 2006 (Februar 2006).
- Baldoli, Aurelie; Dargere, Sylvie; Cardineau, Erick; Vabret, Astrid; Dina, Julia; La Blanchardiere, Arnaud de; Verdon, Renaud (2016):** Measles inclusion-body encephalitis (MIBE) in an immunocompromised patient. In: *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology* 81, S. 43–46. DOI: 10.1016/j.jcv.2016.05.016.
- Banatvala, Jangu E.; Brown, D. W.G. (2004):** Rubella. In: *Lancet* 363 (9415), S. 1127–1137. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15897-2.
- Barkin, R. M. (1975):** Measles mortality. Analysis of the primary cause of death. In: *Am J Diseases of children* (1960) 129 (3), S. 307–309.
- Barlow WE. (2001):** The Risk of Seizures after Receipt of Whole-Cell Pertussis or Measles, Mumps, and Rubella Vaccine. In: *New England J Med* 2001 (345(9)), S. 656–661.
- Barrabeig, Irene; Rovira, Ariadna (2011):** Effectiveness of measles vaccination for control of exposed children. In: *Pediatr Infect Dis J* (30), S. 78–80.
- Barskey, Albert E.; Glasser, John W.; Le Baron, Charles W. (2009):** Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. In: *Vaccine* 27 (44), S. 6186–6195. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.06.109.
- Barskey, Albert E.; Schulte, Cynthia; Rosen, Jennifer B.; Handschur, Elizabeth F.; Rausch-Phung, Elizabeth; Doll, Margaret K. et al. (2012):** Mumps outbreak in Orthodox Jewish communities in the United States. In: *New England J Med* 367 (18), S. 1704–1713. DOI: 10.1056/NEJMoa1202865.
- Bellini, William J. (2005):** Subacute Sclerosing Panencephalitis: More Cases of This Fatal Disease Are Prevented by Measles Immunization than Was Previously Recognized. In: *Journal of Infectious diseases* 2005 (192), S. 1686–1693.
- Berkovich, Sumner; Starr, Saul (1963):** Use of live-measles-virus vaccine to abort an expected outbreak of measles within a closed population. In: *New England J Med* 269, S. 75–77. DOI: 10.1056/NEJM196307112690204.
- Bernard, H.; Santibanez, Sabine; Siedler, A.; Ludwig, Maria-Sabine; Fischer, R.; Hautmann, W. (2007):** An outbreak of measles in Lower Bavaria, Germany, January–June 2007. In: *Eurosurveillance* 12 (10), E071004.1.
- Best, Jennifer M.; O’Shea, Siobhan (Hg.) (1995):** Diagnostic procedures for Viral and Rickettsial Infections. Rubella Virus. Unter Mitarbeit von Edwin Siobhan-Lennette, David Lennette und Evelyn Lennette. American Public Health Association. 7. Aufl. New York.
- Bielicki, Julia A.; Achermann, Rita; Berger, Christoph (2012):** Timing of measles immunization and effective population vaccine coverage. In: *Pediatrics* 130 (3), e600-6. DOI: 10.1542/peds.2012-0132.
- Bitrun, A.; Shannon, P.; Durward, A.; Rota, Paul A.; Bellini, William J.; Graham, C. et al. (1999):** Measles inclusion-body encephalitis caused by the vaccine strain of measles virus. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 29 (4), S. 855–861. DOI: 10.1086/520449.
- Black, F. L.; Berman, L. L.; Libel, M.; Reichelt, C. A.; Pinheiro, F. D.; Travassos da Rosa, A et al. (1984):** Inadequate immunity to measles in children vaccinated at an early age: effect of revaccination. In: *Bulletin of the World Health Organization* 62 (2), S. 315–319.
- Bohika, K.; Davis, Robert L.; Marcy, Michael; Braun, M. Miles; Stefano, Frank de; Black, Steven B. et al. (2003):** Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. In: *Pediatrics* (112), S. 815–820.
- Broliden, K.; Abreu, E. R.; Arneborn, M.; Böttiger, Margareta (1998):** Immunity to mumps before and after MMR vaccination at 12 years of age in the first generation offered the two-dose immunization programme. In: *Vaccine* 16 (2–3), S. 323–327.
- Brown, P.; Gajdusek, D. C.; Tsai, T. (1969):** Persistence of measles antibody in the absence of circulating natural virus five years after immunization of an isolated virgin population with Edmonston B vaccine. In: *Am J Epidemiol* 90 (6), S. 514–518.
- Brunell, P. A.; Brickman, A.; Steinberg, S. (1969):** Evaluation of a live attenuated mumps vaccine (Jeryl Lynn). With observations on the optimal time for testing serologic response. In: *Am J Diseases of children* (1960) 118 (3), S. 435–440.
- Budka, H. (1996):** Subacute measles virus encephalopathy: a new and fatal opportunistic infection in a patient with AIDS. In: *Neurology* (46), S. 586–587.
- Burgess, Margaret A.; Heath, Timothy; McIntyre, Peter B. (1998):** The Measles Control Campaign and immunisation adverse events. Current issues in immunisation. In: *Commun Dis Intell* (22(7)), S. 136–138. Online verfügbar unter [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi2207-pdf-cnt.htm/\\$FILE/cdi2207f.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi2207-pdf-cnt.htm/$FILE/cdi2207f.pdf).
- Campbell, H.; Andrews, Nick; Brown, K. E.; Miller, Elizabeth (2007):** Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. In: *International journal of epidemiology* 36 (6), S. 1334–1348. DOI: 10.1093/ije/dym207.
- Carapetis, J. R.; Curtis, N.; Royle, J. (2001):** MMR immunisation. True anaphylaxis to MMR vaccine is extremely rare. In: *BMJ* 323 (7317), S. 869.
- Carazo Perez, Sara; Serres, Gaston de; Bureau, Alexandre; Skowronski, Danuta M. (2017):** Reduced antibody response to infant measles vaccination: effects based on type and timing of the first vaccine dose persist after the second dose. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. DOI: 10.1093/cid/cix510.
- Cardemil, Cristina V.; Dahl, Rebecca M.; James, Lisa; Wannemuehler, Kathleen; Gary, Howard E.; Shah, Minesh et al. (2017):** Effectiveness of a Third Dose of MMR Vaccine for Mumps Outbreak Control. In: *The New England journal of medicine* 377 (10), S. 947–956. DOI: 10.1056/NEJMoa1703309.
- Castillo-Solorzano, Carlos; Reef, Susan E.; Morice, Ana; Vascones, Nancy; Chevez, Ana Elena; Castalia-Soares, Rosa et al. (2011):** Rubella vaccination of unknowingly pregnant women during mass campaigns for rubella and congenital rubella syndrome elimination, the Americas 2001–2008. In: *The Journal of infectious diseases* 204 Suppl 2, S713-7. DOI: 10.1093/infdis/jir489.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (1989):** Rubella vaccination during pregnancy—United States, 1971–1988. In: *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 38 (17), S. 289–293.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (1998):** Recommendations of Measles, Mumps, and Rubella – Vaccine use strategies for elimination of Measles, Rubella, and Congenital rubella syndrome and control of Mumps: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Immunization (ACIP). In: *MMWR Morbidity and Mortality Wkly Rep* 47.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2008a):** Outbreak of measles—San Diego, California, January–February 2008. In: *MMWR Morbidity and Mortality Wkly Rep* 57 (8), S. 203–206.

- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2008b):** Update: measles – United States, January–July 2008. In: *MMWR Morbidity and Mortality Wkly Rep* 57 (33), S. 893–896.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2008c):** Updated recommendations for isolation of persons with mumps. In: *MMWR Morbidity and Mortality Wkly Rep* 57 (40), S. 1103–1105.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2012):** Mumps outbreak on a university campus–California, 2011. In: *MMWR Morbidity and Mortality Wkly Rep* 2012 (61(48)), S. 986–989.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2013):** Nationwide rubella epidemic–Japan, 2013. In: *MMWR Morbidity and Mortality Wkly Rep* (62(23)), 457–462.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2015):** Epidemiology and Prevention of Vaccine Preventable Diseases. 13th edition. The Pink Book. Unter Mitarbeit von Jennifer Hamborsky, Andrew Kroger und Charles Wolfe. Hg. v. Centers for Disease Control and Prevention CDC. Atlanta, USA. Online verfügbar unter <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/table-of-contents.pdf>, zuletzt geprüft am 27.07.2016.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (April/2015a):** Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Measles. Pink Book. Unter Mitarbeit von Centers for Disease Control and Prevention CDC. Hg. v. Centers for Disease Control and Prevention CDC. CDC, Centers for Disease Control and Prevention, zuletzt geprüft am 07.02.2017.
- CDC, Centers for Disease Control and Prevention (April/2015b):** Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Mumps. Pink Book. Unter Mitarbeit von Centers for Disease Control and Prevention CDC. Hg. v. Centers for Disease Control and Prevention CDC. CDC, Centers for Disease Control and Prevention.
- Ceyhan, Mehmet; Kanra, G.; Erdem, G.; Kanra, B. (2001):** Immunogenicity and efficacy of one dose measles-mumps-rubella (MMR) vaccine at twelve months of age as compared to monovalent measles vaccination at nine months followed by MMR revaccination at fifteen months of age. In: *Vaccine* 19 (31), S. 4473–4478.
- Ceyhan, Mehmet; Tezer, Hasan; Yildirim, Inci (2009):** Secondary attack rate of hepatitis A, varicella and mumps in household settings and reliability of family history to detect seronegative children for necessity of vaccination. In: *Scandinavian journal of infectious diseases* 41 (6–7), S. 501–506. DOI: 10.1080/00365540902968027.
- Chen, Robert T. (1991):** Adverse events following measles-mumps-rubella and measles vaccinations in college students. In: *Vaccine* 1991 (9), S. 297–299.
- Chen, Robert T.; de Stefano, Frank; Davis, Robert L.; Jackson, Lisa A.; Thompson, Robert S.; Mullooly, John P. et al. (2000):** The Vaccine Safety Datalink: immunization research in health maintenance organizations in the USA. In: *Bulletin of the World Health Organization*, S. 186–194.
- Chen, Sanny Y.; Anderson, Shoana; Kutty, Preeta K.; Lugo, Francelli; McDonald, Michelle; Rota, Paul A. et al. (2011):** Health care-associated measles outbreak in the United States after an importation: challenges and economic impact. In: *The Journal of infectious diseases* 203 (11), S. 1517–1525. DOI: 10.1093/infdis/jir115.
- Christenson, Brith; Böttiger, Margareta (1994):** Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. In: *Vaccine* 12 (1), S. 41–45.
- Chu, Susan Y.; Bernier, Roger H.; Stewart, J. A.; Herrmann, Kenneth L.; Greenspan, J. R.; Henderson, A. K.; Liang, A. P. (1988):** Rubella antibody persistence after immunization. Sixteen-year follow-up in the Hawaiian Islands. In: *JAMA* 259 (21), S. 3133–3136.
- Cooper, L. Z.; Preblud, Stephen R. (2001):** Rubella. Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant. In: Remington JS & Klein JO (Hg.): *Rubella. Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn Infant*. Unter Mitarbeit von L. Z. Cooper und Stephen R. Preblud. 6. Aufl. Philadelphia.
- Coté, T. R.; Sivertson, D.; Horan, J. M.; Lindgren, M. L.; Dwyer, Dominic E. (1993):** Evaluation of a two-dose measles, mumps, and rubella vaccination schedule in a cohort of college athletes. In: *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)* 108 (4), S. 431–435.
- D'Souza, Rennie; Campbell-Lloyd, Sue; Isaacs, David; Gold, Michael; Burgess, Margaret A.; Turnbull, Fiona M.; O'Brien, Eddie (2000):** Adverse Events Following Immunisation associated with the 1998 Australian Measles Control Campaign. In: *Commun Dis Intell* (24), S. 27–33.
- da Silveira, Gaudio M.; Salisbury, David M.; Quadros, Ciro A. de (1997):** Measles vaccination and Guillain-Barré syndrome. In: *The Lancet* 349 (9044), S. 14–16. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)07408-9.
- Dahl, Roald (1986):** Death of Olivia, November 1962. Online verfügbar unter <http://roald-dahl.com/roald-dahl/timeline/1960s/november-1962>.
- Damm, Oliver; Witte, Julian; Wetzka, Stefanie; Prosser, Christine; Braun, Sebastian; Weite, Robert; Greiner, Wolfgang (2016):** Epidemiology and economic burden of measles, mumps, pertussis, and varicella in Germany: a systematic review. In: *International journal of public health* 61 (7), S. 847–860. DOI: 10.1007/s00038-016-0842-8.
- Davidkin, Irja; Peltola, Heikki; Leinikki, P.; Valle, Martti (2000):** Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. In: *Vaccine* 18 (27), S. 3106–3112.
- Davidkin, Irja; Valle, Martti (1998):** Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine. A 12-year follow-up in two cohorts. 1998 (16), S. 2052–2057.
- Davidkin, Irja; Valle, Martti; Julkunen, I. (1995):** Persistence of anti-mumps virus antibodies after a two-dose MMR vaccination. A nine-year follow-up. In: *Vaccine* 13 (16), S. 1617–1622.
- Davis, Robert L.; Marcuse, E.; Black, S.; Shinefield, Henry R.; Givens, B.; Schwalbe, J. et al. (1997):** MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age: a comparison of adverse clinical events after immunization in the Vaccine Safety Datalink project. The Vaccine Safety Datalink Team. In: *Pediatrics* 100 (5), S. 767–771.
- Davis, Ronald M.; Whitman, Eric D.; Orenstein, Walter A.; Preblud, Stephen R.; Markowitz, Lauri E.; Hinman, Alan R. (1987):** A persistent outbreak of measles despite appropriate prevention and control measures. In: *Am J Epidemiol* 126 (3), S. 438–449.
- Dayan, Gustavo H.; Rubin, Steven A.; Plotkin, Stanley A. (2008):** Mumps outbreaks in vaccinated populations: are available mumps vaccines effective enough to prevent outbreaks? In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 47 (11), S. 1458–1467. DOI: 10.1086/591196.
- de Serres, Gaston; Boulianne, Nicole; Ratnam, Sharon; Corriveau, A. (1996):** Effectiveness of vaccination at 6 to 11 months of age during an outbreak of measles. In: *Pediatrics* 97 (2), S. 232–235.
- de Serres, Gaston; Sciberras, Jill; Naus, Monika; Boulianne, Nicole; Duval, Bernard; Rochette, Louis (1999):** Protection after two doses of measles vaccine is independent of interval responses to doses. In: *Journal of infectious diseases* (180), S. 187–190.
- de Stefano, Frank; Price, Cristofer S.; Weintraub, Eric S. (2013):** Increasing exposure to antibody-stimulating proteins and polysaccharides in vaccines is not associated with risk of autism. In: *The Journal of pediatrics* 163 (2), S. 561–567. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.02.001.
- Deer, Brian (2011):** How the case against the MMR vaccine was fixed. In: *BMJ* 342, c5347.
- Defay, Fannie; Serres, Gaston de; Skowronski, Danuta M.; Boulianne, Nicole; Ouakki, Manale; Landry, Monique et al. (2013):** Measles in children vaccinated with 2 doses of MMR. In: *Pediatrics* 132 (5), e1126–33. DOI: 10.1542/peds.2012-3975.
- Dennehy, P. H.; Saracen, C. L.; Peter, G. (1994):** Seroconversion rates to combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine of children with upper respiratory tract infection. In: *Pediatrics* 94 (4 Pt 1), S. 514–516.
- Dhiman, Neelam; Ovsyannikova, Inna G.; Jacobson, Robert M.; Vierkant, Robert A.; Pankrat, V. Shane; Jacobsen, Steven J.; Poland, Gregory A. (2005):** Correlates of lymphoproliferative responses to measles, mumps, and rubella (MMR) virus vaccines following MMR-II vaccination in healthy children. In: *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* 115 (2), S. 154–161. DOI: 10.1016/j.clim.2004.12.010.
- Diebold, Patrick; Hirter, T.; Gilliéron, M.; Paccaud, D.; Bally, F.; Attinger, Monica et al. (2008):** Nuisances indirectes et coûts induits occultes d'un cas de rougeole. In: *Bull Med Suisses* (89:37), S. 1584–1586.
- Dierig, Alexa; Heininger, Ulrich (2015):** Titerbestimmungen: Sind sie vor oder nach Impfungen überflüssig oder sinnvoll? In: *Pädiatrie* (6), S. 15–18.
- Dittmann, S.; Ständige Impfkommission, Berlin; Robert Koch-Institut (RKI) (2002):** Risiko des Impfens und das noch größere Risiko, nicht geimpft zu sein. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* (45), S. 316–322.
- D'Souza, Jennifer; Todd, Timothy (2003):** Measles-mumps-rubella vaccine and the development of autism or inflammatory bowel disease: the controversy should end. In: *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics : JPPT : the official journal of PPAG B* (3), S. 187–199. DOI: 10.5863/1551-6776-8.3.187.
- Duclos, P.; Ward, Brian J. (1998):** Measles vaccines: a review of adverse events. In: *Drug safety* 19 (6), S. 435–454.
- Duszak, Robert S. (2009):** Congenital rubella syndrome – major review. In: *Optometry (St. Louis, Mo.)* 80 (1), S. 36–43. DOI: 10.1016/j.optm.2008.03.006.
- Dwyer, Dominic E. (1992):** Acute encephalitis complication acute rubella infection. 38: 238-9, #25, #26 in Plotkin 2013. In: *Pediatr Infect Dis J* 11 (3), S. 238–240.
- Dyer, Clare (2010):** Wakefield was dishonest and irresponsible over MMR research, says GMC. In: *BMJ* 340, c593.
- Dyken, Paul R. (2001):** Neuroprogressive disease of post-infectious origin: a review of a resurging subacute sclerosing panencephalitis (SSPE). In: *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 7 (3), S. 217–225. DOI: 10.1002/mrdd.1030.
- ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control (2009):** Risk assessment guidelines for diseases transmitted on aircraft. In: *ECDC Technical Report 2009 (June)*. On-line verfügbar unter http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0906_TER_Risk_Assessment_Guidelines_for_Infectious_Diseases_Transmitted_on_Aircraft.pdf.
- ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control (2013):** Annual Epidemiological Report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013 2013.
- ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control (2016):** Annual Epidemiological Report 2016 – Mumps. [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016. Reporting on 2014 data. Online verfügbar unter https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Mumps%20AER_0.pdf, zuletzt geprüft am 11.07.2017.
- Edelson, Paul J. (2012):** Patterns of measles transmission among airplane travelers. In: *Travel medicine and infectious disease* 10 (5–6), S. 230–235. DOI: 10.1016/j.tmaid.2012.10.003.
- Enders, John F.; Peebles, Thomas C.; McCarthy, Kevin; Milovanovic, Milan; Mitus, Anna; Holloway, Ann (1957):** Measles virus: a summary of experiments concerned with isolation, properties, and behavior. In: *Am J Public health and the nation's health* 47 (3), S. 275–282.
- Englehardt, Sister Jeffrey; Hinman, Alan R. (1980):** Measles mortality in the United States 1971–1975. In: *Am J Public health* (70), S. 1166–1169.
- Erdman, Dean D.; Heath, Janet; Watson, John C.; Markowitz, Lauri E.; Bellini, William J. (1993):** Immunglobulin M antibody response to measles virus following primary and se-

- condary vaccination and natural virus infection. In: *Journal of Medical virology* (41), S. 44–48.
- Falk, W. A. (1989):** The epidemiology of mumps in southern Alberta 1980–1982. In: *Am J Epidemiol* 130, S. 736–749.
- Farrington, C. P.; Miller, Elizabeth; Taylor, Brent (2001):** MMR and autism: further evidence against a causal association. In: *Vaccine* 2001 (19(27)), S. 3632–3635. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11395196>, zuletzt geprüft am 14.02.2018.
- Farrington, P.; Pugh, S.; Colville, A.; Flower, A.; Nash, J.; Morgan-Capner, P. et al. (1995):** A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. In: *Lancet* (345(8949)), S. 567–569.
- Fenichel, Gerald M. (1999):** Assessment: Neurologic Risk of Immunization. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. In: *Neurology* (52;1546), S. 1–8.
- Ferriman, Annabel (2004):** MP raises new allegations against Andrew Wakefield. In: *BMJ* (Clinical research ed.) 328 (7442), S. 726.
- Fitzpatrick, S. B.; Anthony, R.; Heald, F. (1983):** Serological response to rubella revaccination in adolescent females. In: *Journal of adolescent health care* : official publication of the Society for Adolescent Medicine 4 (3), S. 168–170.
- Fogel, A.; Gerichter, C. B.; Barnea, B.; Handsher, R.; Heeger, E. (1978):** Response to experimental challenge in persons immunized with different rubella vaccines. In: *Journal of Pediatrics* 92 (1), S. 26–29.
- France, Eric K.; Glanz, Jason; Xu, Stanley; Hambidge, Simon; Yamasaki, Kristi; Black, Steven B. et al. (2008):** Risk of immune thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella immunization in children. In: *Pediatrics* 121 (3), e687–92. DOI: 10.1542/peds.2007-1578.
- Fraser, J. R.; Cunningham, A. L.; Hayes, K.; Leach, R.; Lunt, R. (1983):** Rubella arthritis in adults. Isolation of virus, cytology and other aspects of the synovial reaction. In: *Clinical and experimental rheumatology* 1 (4), S. 287–293.
- Fugier-Vivier, Isabelle; Servet-Delprat, Christine; Rivaille, Pierre; Rissoan, Marie-Clo-tilde; Liu, Yong-Jun; Rabourdin-Combe, Chantal (1997):** Measles virus suppresses cell-mediated immunity by interfering with the survival and functions of dendritic and T cells. In: *Journal of Exper Med* (186), S. 813–821.
- Galazka AM (1999):** Mumps and mumps vaccine: a global review. In: *Bulletin of the World Health Organization* 77 (1), S. 3–14.
- Galindo, M. A. (1998):** La eliminación del sarampon en Cuba. In: *Rev Panam Salud Publica* (4), S. 171–177.
- Gans, Hayley A.; Arvin, Ann M.; Galinus, J.; Logan, L.; de Hovitz, Ross; Maldonado, Yvonne (1998):** Deficiency of the humoral immune response to measles vaccine in infants immunized at age 6 months. In: *JAMA* 280 (6), S. 527–532.
- Gans, Hayley A.; Hovitz, Ross de; Beeler, Judith A.; Maldonado, Yvonne; Arvin, Ann M. (2003):** Measles and mumps vaccination as a model to investigate the developing immune system: passive and active immunity during the first year of life. In: *Vaccine* 21 (24), S. 3398–3405. DOI: 10.1016/S0264-410X(03)00341-4.
- Gans, Hayley A.; Yasukawa, Linda L.; Alderson, Amanda; Rinki, Mary; de Hovitz, Ross; Beeler, Judith A. et al. (2004):** Humoral and cell-mediated immune responses to an early 2-dose measles vaccination regimen in the United States. In: *The Journal of infectious diseases* 190 (1), S. 83–90. DOI: 10.1086/421032.
- Gans, Hayley A.; Yasukawa, Linda L.; Rinki, Mary (2001):** Immune response to measles and mumps vaccination of infants at 6, 9, and 12 months. In: *Journal of Infectious diseases* (184), S. 817–826.
- Gans, Hayley A.; Yasukawa, Linda L.; Sung, Phillip; Sullivan, Barbara; de Hovitz, Ross; Audet, Susette A. et al. (2013):** Measles humoral and cell-mediated immunity in children aged 5–10 years after primary measles immunization administered at 6 or 9 months of age. In: *The Journal of infectious diseases* 207 (4), S. 574–582. DOI: 10.1093/infdis/jis719.
- Gobet, A.; Mayet, A.; Journaux, L.; Dia, A.; Aigle, L.; Dubrous, P.; Michel, R. (2014):** Mumps among highly vaccinated people: investigation of an outbreak in a French Military Parachuting Unit, 2013. In: *Journal of infection* 68 (1), S. 101–102. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.09.004.
- Goh, K. T. (1999):** Resurgence of mumps in Singapore caused by the Rubini mumps virus vaccine strain. In: *Lancet* 354 (9187), S. 1355–1356.
- Gonçalves, Guilherme (1998):** Outbreaks of mumps associated with with poor vaccine efficacy-Oporto, Portugal, 1996. In: *Eurosurveillance* (3), S. 119–121.
- Goujon, Catherine; Gougeon, Marie-Lise; Tondeur, Laura; Poirier, Beatrice; Seffer, Valerie; Despres, Philippe et al. (2017):** CHRONOVAC VOYAGEUR: A study of the immune response to yellow fever vaccine among infants previously immunized against measles. In: *Vaccine* 35 (45), S. 6166–6171. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.09.047.
- Grayston, J. T.; Detels, R.; Chen, K. P.; Gutman, L.; Kim, K. S.; Gale, J. L.; Beasley, R. P. (1969):** Field trial of live attenuated rubella virus vaccine during an epidemic on Taiwan. Preliminary report of efficacy of three HPV-77 strain vaccines in the prevention of clinical rubella. In: *JAMA* 207 (6), S. 1107–1110.
- Greaves, W. L.; Orenstein, Walter A.; Himman, Alan R.; Nersesian, W. S. (1983):** Clinical efficacy of rubella vaccine. In: *Pediatr Infect Dis J* 2 (4), S. 284–286.
- Greenland, Katie; Whelan, Jane (2012):** Mumps outbreak among vaccinated university students associated with a large party, the Netherlands, 2010. In: *Vaccine* 2012 (30(31)), S. 4676–4680.
- Greenwood, Kathryn P.; Hafiz, Radwan; Ware, Robert S.; Lambert, Stephen B. (2016):** A systematic review of human-to-human transmission of measles vaccine virus. In: *Vaccine* 34 (23), S. 2531–2536. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.03.092.
- Griffin, Dianne E. (2010):** Measles virus-induced suppression of immune responses. In: *Immunological reviews* 236, S. 176–189. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00925.x.
- Griffin, Dianne E. (2016):** The Immune Response in Measles: Virus Control, Clearance and Protective Immunity. In: *Viruses* 8 (10). DOI: 10.3390/v8100282.
- Guillet, M.; Vauloup-Fellous, C.; Cordier, A-G; Grangeot-Keros, L.; Benoist, G.; Nedellec, S. et al. (2012):** Rougeole chez la femme enceinte. Mise au point. In: *Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction* 41 (3), S. 209–218. DOI: 10.1016/j.jgyn.2012.01.008.
- Halsey, Neal A. (1980):** Risk factors in subacute sclerosing panencephalitis. A case control study. In: *Am J Epidemiol* (3), S. 415–420.
- Hayden, Gregory F.; Preblud, Stephen R.; Orenstein, Walter A.; Conrad, J. L. (1978):** Current status of mumps and mumps vaccine in the United States. In: *Pediatrics* 62 (6), S. 965–969.
- Heininger, Ulrich (2015):** Bei Unklarheiten einfach nachimpfen? Die Interpretation von AK-Titern nach Masernimpfung. In: *Primary Care* (15(3)), S. 40–41.
- Henle, Gertrude (1948):** Isolation of mumps virus from human beings with induced apparent or inapparent infection. In: *Journal of Exper Med* (88), S. 223–232.
- Hennessey, Karen A. (1999):** Measles epidemic in Romania, 1996–1998. Assessment of vaccine effectiveness by case-control and cohort studies. In: *Am J Epidemiol* (150), S. 1250–1257.
- Hickman, Carole J.; Hyde, Terri B.; Sowers, Sun Bae; Mercader, Sara; McGrew, Marcia; Williams, Nobia J. et al. (2011):** Laboratory characterization of measles virus infection in previously vaccinated and unvaccinated individuals. In: *Journal of Infectious diseases* 204 Suppl 1, S549–58. DOI: 10.1093/infdis/jir106.
- Hilleman, Maurice R. (2002):** Current overview of the pathogenesis and prophylaxis of measles with focus on practical implications. Review. In: *Vaccine* 2002.
- Hilleman, Maurice R.; Buynak, E. B.; Weibel, R. E.; Stokes, J. (1968):** Live, attenuated rubella-virus vaccine. In: *New England J Med* 279 (6), S. 300–303. DOI: 10.1056/NEJM196808082790607.
- Hirose, M.; Hidaka, Y.; Miyazaki, C.; Ueda, K.; Yoshikawa, H. (1997):** Five cases of measles secondary vaccine failure with confirmed seroconversion after live measles vaccination. In: *Scandinavian journal of infectious diseases* 29 (2), S. 187–190. DOI: 10.3109/00365549709035882.
- Hughes, R.; Rees, J.; Smeeton, N.; Winer, J. (1996):** Vaccines and Guillain-Barre syndrome. In: *BMJ* 312 (7044), S. 1475–1476. DOI: 10.1136/bmj.312.7044.1475d. Hugonnet, Stéphane; Uçkay, Ilker; Rutschmann, Olivier; Kaiser, Laurent; Bessire, Nadia; Brennenstuhl, Pierre et al. (2005): Rougeole et plan stratégique institutionnel en cas d'épidémie. In: *Swiss-NOSO* (12(1)), S. 5–8.
- Hutchins, S. S. (2001):** Evaluation of an Early Two-Dose Measles Vaccination Schedule. In: *American journal of epidemiology* 154 (11), S. 1064–1071. DOI: 10.1093/aje/154.11.1064.
- Hviid, Anders; Rubin, Steven A.; Mühlemann, Kathrin (2008):** Mumps. In: *Lancet* 371 (9616), S. 932–944. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60419-5.
- Institute of Medicine (IOM) (Hg.) (1994):** Measles and Mumps Vaccines: BACKGROUND AND HISTORY. Unter Mitarbeit von Institute of Medicine (IOM). Natl. Academies Sci, Eng, Med. Washington, DC: The National Academies Press.
- Institute of Medicine (IOM) (Hg.) (2012):** Adverse effects of vaccines: Evidence and causality. Institute of Medicine (IOM). Washington, DC.
- Iten, Rolf; Vettori, Anne; Menegale, Sarah; Trageser, Judith (2009):** Kosten-Wirksamkeit ausgewählter Präventionsmassnahmen in der Schweiz. Eine gesundheitsökonomische Untersuchung. INFRAS – Schlussbericht, Zürich 7. Juni 2009.
- James, John M. (1995):** Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. In: *New England J Med* (332), S. 1262–1266.
- Janta, Denisa (2012):** Ongoing rubella outbreak among adolescents in Salaj, Romania, September 2011–January 2012. In: *Eurosurveillance* 2012 (17(7)), pii=20089.
- Jin, L.; Beard, S.; Hunjan, R.; Miller, Elizabeth (2001):** Characterization of measles virus strains causing SSPE. A study of 11 cases. In: *Journal of Neurovirology* (8), S. 335–344.
- Johnson, Candice E.; Darbari, A.; Darbari, D. S.; Nalin, David; Whitwell, Judy K.; Chui, Linda W. et al. (2000):** Measles vaccine immunogenicity and antibody persistence in 12 vs 15-month old infants. In: *Vaccine* 18 (22), S. 2411–2415.
- Kadoya, R.; Ueda, K.; Miyazaki, C.; Hidaka, Y.; Tokugawa, K. (1998):** Incidence of congenital rubella syndrome and influence of the rubella vaccination program for schoolgirls in Japan, 1981–1989. In: *American journal of epidemiology* 148 (3), S. 263–268.
- Kantor, T. G.; Tanner, Martin (1962):** Rubella arthritis and rheumatoid arthritis. In: *Arthritis and rheumatism* 5, S. 378–383.
- Karchmer, Adolf W.; Friedman, J. P.; Casey, Helen L.; Shope, T. C.; Riker, J. B.; Kappelman, M. M.; Witte, John J. (1971):** Simultaneous administration of live virus vaccines. Measles, mumps, poliomyelitis, and smallpox. In: *Am J Diseases of children* (1960) 121 (5), S. 382–388.
- Karp, Christopher L. (1996):** Mechanism of suppression of cell-mediated immunity by measles virus.
- Kerdiles, Yann M.; Sellin, Caroline I.; Druelle, Johan; Horvat, Branka (2006):** Immunosuppression caused by measles virus: role of viral proteins. In: *Reviews in medical virology* 16 (1), S. 49–63. DOI: 10.1002/rmv.486.

- King, Gail E.; Markowitz, Lauri E.; Heath, Janet (1996): Antibody response to measles-mumps-rubella vaccine of children with mild illness at the time of vaccination. In: *JAMA* (275), S. 704–707.
- King, Gail E.; Markowitz, Lauri E.; Patriarca, Peter A.; Dales, Loring G. (1990): Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic. In: *Pediatr Infect Dis J* (10), S. 883–887.
- Klinge, J.; Lugauer, S.; Korn, K.; Heining, Ulrich; Stehr, K. (2000): Comparison of immunogenicity and reactogenicity of a measles, mumps and rubella (MMR) vaccine in German children vaccinated at 9±11, 12±14 or 15±17 months of age. In: *Vaccine* (18), S. 3134–3140.
- Knol, Mj; Urbanus, At; Swart, Em; Mollema, Liesbeth; Ruijs, Wl; van Binnendijk, Robert S. et al. (2013): Large ongoing measles outbreak in a religious community in the Netherlands since May 2013. In: *Eurosurveillance* 18 (36), pii=20580.
- Koppel, B. S.; Poon, T. P.; Khandji, A.; Pavlakis, S. G.; Pedley, T. A. (1996): Subacute sclerosing panencephalitis and acquired immunodeficiency syndrome: role of electroencephalography and magnetic resonance imaging. In: *Journal of Neuroimaging* 6 (2), S. 122–125.
- Korczyńska MR and Paradowska-Stankiewicz I: Rubella in Poland in 2013. – PubMed – NCBI. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26233074>, zuletzt geprüft am 22.06.2017.
- Koskineniemi, Marjaleena; Vaheri, Antti (1989): Effect of Measles, Mumps, Rubella Vaccination on Pattern of Encephalitis in Children. In: *The Lancet* 333 (8628), S. 31–34. DOI: 10.1016/S0140-6736(89)91683-8.
- Kremer, Jacques R.; Schneider, François; Muller, Claude P. (2006): Waning antibodies in measles and rubella vaccinees – a longitudinal study. In: *Vaccine* 24 (14), S. 2594–2601. DOI: 10.1016/j.vaccine.2005.12.015.
- Krugman, Saul; Muriel, G.; Fontana, V. J. (1971): Combined live measles, mumps, rubella vaccine. Immunological response. In: *Am J Diseases of children* (1960) 121 (5), S. 380–381.
- Kumar, Mary L.; Johnson, Candice E.; Chui, Linda W.; Whitwell, Judy K.; Staehle, B.; Nalin, David (1998): Immune response to measles vaccine in 6-month-old infants of measles seronegative mothers. In: *Vaccine* 16 (20), S. 2047–2051.
- Lalwani, Sanjay; Chatterjee, Sukanta; Balasubramanian, Sundaram; Bavdekar, Ashish; Mehta, Shailesh; Datta, Sanjoy et al. (2015): Immunogenicity and safety of early vaccination with two doses of a combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine in healthy Indian children from 9 months of age: a phase III, randomised, non-inferiority trial. In: *BMJ open* 5 (9), e007202. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-007202.
- Lampe, Richard M.; Weir, M. R.; Scott, R. M.; Weeks, Janice L. (1985): Measles reimmunization in children immunized before 1 year of age. In: *Am J Diseases of children* (1960) 139 (1), S. 33–35.
- Lang, Phung (2018): Timeliness of vaccination (MCV1+ MCV2) in Swiss children. Zürich, 31.08.2018. Personal communication.
- Lazar, Mihaela; Abernathy, Emily; Chen, Min-Hsin; Icenogle, Joseph; Janta, Denisa; Stanescu, Aurora et al. (2016): Epidemiological and molecular investigation of a rubella outbreak, Romania, 2011 to 2012. In: *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles=European communicable disease bulletin* 21 (38). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.38.30345.
- Le Baron, Charles W.; Beeler, Judith A. (2007): Persistence of measles antibody after 2 doses of measles vaccine in a post-elimination environment. In: *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007 (161), S. 294–301.
- Le Baron, Charles W.; Bi, Daoling; Sullivan, Bradley J.; Beck, Carol; Gargiullo, Paul (2006): Evaluation of potentially common adverse events associated with the first and second doses of measles-mumps-rubella vaccine. In: *Pediatrics* 118 (4), S. 1422–1430. DOI: 10.1542/peds.2006-0678.
- Lee, Min-Shi (2001): Measles seroepidemiology and decay rate of vaccine-induced measles IgG titers in Taiwan, 1997–1997. In: *Vaccine* (19), S. 4644–4651.
- Lee, Min-Shi; Nokes, James (2000): Protective titres of measles neutralizing antibody. In: *Journal of Medical Virology* (62), S. 511–517.
- Lerman, S. J.; Bollinger, M.; Brunken, J. M. (1981): Clinical and serologic evaluation of measles, mumps, and rubella (HPV-77-DE-5 and RA 27/3) virus vaccines, singly and in combination. In: *Pediatrics* 68 (1), S. 18–22.
- Leuridan, E.; Hens, N.; Hutse, V.; Ieven, M.; Aerts, M.; van Damme, P. (2010): Early waning of maternal measles antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. In: *BMJ (Clinical research ed.)* 340, c1626. DOI: 10.1136/bmj.c1626.
- Lievano, Fabio A. (2004): Lack of Evidence of Measles Virus Shedding in People with Inapparent Measles Virus Infections. In: *Journal of Infectious diseases* (189)(Suppl 1), S165–170.
- Madsen, Kresten; Hviid, Anders; Vestergaard, Mogens; Schendel, Diana (2002): A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. – PubMed – NCBI. In: *New England J Med* 2002 (347)(19), S. 1477–1482. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12421889>, zuletzt geprüft am 14.02.2018.
- Mäkelä, Annamari; Nuorti, J. Pekka; Peltola, Heikki (2002): Neurologic Disorders After Measles-Mumps-Rubella Vaccination. In: *Pediatrics* (110)(5), S. 957–963.
- Mantadakis, Elpis; Farnaki, Evangelia; Buchanan, George R. (2010): Thrombocytopenic purpura after measles-mumps-rubella vaccination: a systematic review of the literature and guidance for management. In: *Journal of Pediatrics* 156 (4), S. 623–628. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.10.015.
- Markowitz, Lauri E. (1990): Duration of live measles vaccine-induced immunity. In: *Pediatr Infect Dis J* (9), S. 101–110.
- Markowitz, Lauri E. (1992): Persistence of measles antibody after revaccination. In: *Journal of Infectious diseases* (166), S. 205–208.
- Markowitz, Lauri E.; Preblud, Stephen R.; Fine, Paul; Orenstein, Walter A. (1990): Duration of live measles vaccine-induced immunity. In: *Pediatr Infect Dis J* (9) (2), S. 101–110.
- Mathias, Richard G.; Meekison, W. G.; Arcand, T. A.; Schechter, M. T. (1989): The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. In: *Am J Public Health* 79 (4), S. 475–478.
- Matter, L.; Kogelschatz, K.; Germann, D. (1997): Serum levels of rubella virus antibodies indicating immunity: response to vaccination of subjects with low or undetectable anti-body concentrations. In: *Journal of Infectious diseases* 175 (4), S. 749–755.
- Michel, R.; Berger, F.; Ravelonarivo, J.; Dussart, P.; Dia, M.; Nacher, M. et al. (2015): Observational study on immune response to yellow fever and measles vaccines in 9 to 15-month old children. Is it necessary to wait 4 weeks between two live attenuated vaccines? In: *Vaccine* 33 (20), S. 2301–2306. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.03.069.
- Miki, Kenji; Komase, Katsuhiko; Mgone, Charles S.; Kawanishi, Ryuta; Iijima, Masumi; Mgone, Joyce M. et al. (2002): Molecular analysis of measles virus genome derived from SSPE and acute measles patients in Papua, New Guinea. In: *Journal of Medical virology* 68 (1), S. 105–112. DOI: 10.1002/jmv.10176.
- Miller, Christine (1987): Live measles vaccine: a 21 year follow up. In: *BMJ* 295 (6589), S. 22–24.
- Miller, D. L. (1964a): Frequency of Complications of Measles, 1963. In: *BMJ* 1964 (2), S. 75–78.
- Miller, D. L. (1964b): The public health importance of measles in Britain today. In: *Proc Royal Soc Med* 1964 (57), S. 843–846.
- Miller, Elizabeth (1982): Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. In: *Lancet* (96), S. 247–253.
- Miller, Elizabeth (1991): Rubella in the United Kingdom. In: *Epidemiology and Infection* 1991 (107), S. 31–41.
- Miller, Elizabeth; Andrews, Nick; Stowe, Julia; Grant, A.; Waight, P.; Taylor, Brent (2007): Risks of convulsion and aseptic meningitis following measles-mumps-rubella vaccination in the United Kingdom. In: *American journal of epidemiology* 165 (6), S. 704–709. DOI: 10.1093/aje/kwk045.
- Miller, Elizabeth; Waight, P.; Farrington, C. P.; Andrews, Nick; Stowe, Julia; Taylor, Brent (2001): Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. In: *Archives of disease in childhood* 84 (3), S. 227–229.
- Mina, Michael J.; Metcalf, Charlotte Jessica E.; de Swart, Rik L.; Osterhaus, A D M E; Grenfell, Bryan T. (2015): Vaccines. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. In: *Science (New York, N.Y.)* 348 (6235), S. 694–699. DOI: 10.1126/science.aaa3662.
- Modlin, John (1977): Epidemiologic studies of measles, measles vaccine, and subacute sclerosing panencephalitis. In: *Pediatrics* (59), S. 505–512.
- Morgan-Capner, P.; Miller, Elizabeth; Vurdien, J. E.; Ramsay, Mary E. (1991): Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. In: *CDR (London, England : Review)* 1 (6), R57-9.
- Moss, William J.; Clements, C. John; Halsey, Neal A. (2003): Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. In: *Bulletin of the World Health Organization* 81 (1), S. 61–70.
- Mossong, J. (2001): Modelling antibody response to measles vaccine and subsequent waning of immunity in a low exposure population. In: *Vaccine* (19), S. 523–529.
- Mossong, J.; Muller, Claude P. (2000): Estimation of the basic reproduction number of measles during an outbreak in a partially vaccinated population. In: *Epidemiology and Infection* 124 (2), S. 273–278.
- Muller, Claude P. (2001): Measles elimination: old and new challenges? In: *Vaccine* 19 (17–19), S. 2258–2261.
- Murti, Michelle; Kraiden, M.; Petric, M.; Hiebert, J.; Hemming, F.; Hefford, B. et al. (2013): Case of vaccine-associated measles five weeks post-immunisation, British Columbia, Canada, October 2013. In: *Eurosurveillance* (18(49)), S. 1–3. Online verfügbar unter <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20649>.
- Muscat, Mark (2011): Who gets measles in Europe? In: *Journal of Infectious diseases* 204 Suppl 1, S353-65. DOI: 10.1093/infdis/jir067.
- Nestibo, Lindsay; Lee, Bonita E.; Beimes, Jennifer; Johnston, Marcia M.; Sikora, Christopher A. (2012): Differentiating the wild from the attenuated during a measles outbreak. Case Report. In: *Paediatrics and Child Health* (17(4)), e32-e33. DOI: 10.1093/pch/17.4.e32.
- Nieminen, U. (1993): Acute thrombocytopenic following measles, mumps and rubella vaccination. A report of 23 patients. In: *Acta Paediatrica* (82), S. 267–270.
- Noury, U.; Stoll, J.; Haeghebaert, S.; Antona, D.; Parent du Châtelet, I. (2008): Outbreak of measles in two private religious schools in Bourgogne and Nord-Pas-de-Calais regions of France, May-July 2008 (preliminary results). In: *Eurosurveillance* 13 (35).
- Okada, H.; Kobune, F.; Sato, T. A.; Kohama, T.; Takeuchi, Y.; Abe, T. et al. (2000): Extensive lymphopenia due to apoptosis of uninfected lymphocytes in acute measles patients. In: *Archives of virology* 145 (5), S. 905–920.
- Orenstein, W. A. (1986): Evaluation of measles antibody. The plaque neutralization test as a measure of prior exposure to measles virus. In: *Journal of Infectious diseases* (155), S. 146–149.
- Orenstein W. A. & Offit P. A. (Hg.) (2013): Vaccines. Unter Mitarbeit von Steven A. Rubin und Walter A. Orenstein. Plotkin, Stanley A. 6. Aufl. London: Elsevier.
- Orenstein Walter A. & Offit P.A. (Hg.) (2013): Vaccines. Measles vaccine. Unter Mitarbeit von PM Strebel, Plotkin SA. 6. Aufl. London: Elsevier.

- O'Shea, Siobhan; Best, Jennifer M.; Banatvala, Jangu E. (1983): Viremia, virus excretion, and antibody responses after challenge in volunteers with low levels of antibody to ru-bella virus. In: *Journal of Infectious Diseases* 148 (4), S. 639–647.
- Owens, Susan R. (2002): Injection of confidence. The recent controversy in the UK has led to falling MMR vaccination rates. In: *EMBO reports* 3 (5), S. 406–409. DOI: 10.1093/embo-reports/kvf106.
- Ozsoylu, S.; Kanra, G.; Sava, G. (1978): Thrombocytopenic purpura related to rubella infection. In: *Pediatrics* 62 (4), S. 567–569.
- PAHO/WHO (2015): Measles outbreaks and implications for the Americas. *Epidemiological Alert* – 9 February 2015. Online verfügbar unter http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=29015+&Itemid=999999&lang=en.
- PAHO/WHO (2016): Region of the Americas is declared free of measles. Washington, D.C., 27 September 2016. Washington, DC. Online verfügbar unter http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=12528%3Aregion-americas-declared-free-measles&Itemid=1926&lang=en, zuletzt geprüft am 25.11.2016.
- Paradowska-Stankiewicz, Iwona; Czarkowski, M. P.; Derrough, T.; Stefanoff, P. (2013): Ongoing outbreak of rubella among young male adults in Poland: increased risk of congenital rubella infections. In: *Eurosurveillance* 18 (21).
- Paunio, Mikko; Peltola, Heikki; Valle, Martti; Davidkin, Irja; Virtanen, Martti; Heinonen, Olli P. (1999): Twice vaccinated recipients are better protected against epidemic measles than are single dose recipients of measles containing vaccine. In: *JECH* 53 (3), S. 173–178.
- Pedersen, I. R.; Mordhorst, C. H.; Ewald, T.; Magnus, H. von (1986): Long-term antibody response after measles vaccination in an isolated arctic society in Greenland. In: *Vaccine* 4 (3), S. 173–178.
- Peltola, Heikki; Davidkin, Irja; Paunio, Mikko; Valle, Martti; Leinikki, P.; Heinonen, Olli P. (2000): Mumps and rubella eliminated from Finland. In: *JAMA* 284 (20), S. 2643–2647.
- Peltola, Heikki; Heinonen, Olli P. (1986): Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. In: *Lancet* 1 (8487), S. 939–942.
- Peltola, Heikki; Heinonen, Olli P.; Valle, Martti (1994): The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. In: *New England J Med* (331), S. 1397–1402.
- Peltola, Heikki; Jokinen, Sari; Paunio, Mikko; Hovi, Tapani; Davidkin, Irja (2008): Measles, mumps, and rubella in Finland: 25 years of a nationwide elimination programme. In: *Lancet Infect Dis* 8 (12), S. 796–803. DOI: 10.1016/S1473-3099(08)70282-2.
- Pepys, Mark B. (2007): Science and serendipity. *COLLEGE LECTURES*. In: *Clin Med* (7), S. 562–578. Online verfügbar unter <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18193704>, zuletzt geprüft am 14.02.2018.
- Perelygina, Ludmila; Plotkin, Stanley A.; Russo, Pierre; Hautala, Timo; Bonilla, Francisco; Ochs, Hans D. et al. (2016): Rubella persistence in epidermal keratinocytes and granuloma M2 macrophages in patients with primary immunodeficiencies. In: *The Journal of allergy and clinical immunology* 138 (5), 1436–1439.e11. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.06.030.
- Perry, Robert T.; Halsey, Neal A. (2004): The clinical significance of measles: a review. In: *The Journal of infectious diseases* 199 Suppl 1, S4–16. DOI: 10.1086/377712.
- Pfaff, Günter; Mezger, B.; Santibanez, Sabine; Hoffmann, U.; Maassen, S.; Wagner, U.; Siedler, A. (2008): Measles in south-west Germany imported from Switzerland – a preliminary outbreak description. In: *Eurosurveillance* 13 (8).
- Philip, RN (1995): Observations on a mumps epidemic in a "virgin" population 1954. In: *Am J Epidemiol* 1995 (142), S. 233–253.
- Plotkin, Stanley A. (2001a): Immunologic correlates of protection induced by vaccination. In: *Pediatr Infect Dis J* 20 (1), S. 63–75.
- Plotkin, Stanley A. (2001b): Rubella eradication. In: *Vaccine* 2001 (19), S. 3311–3319.
- Plotkin, Stanley A. (2010): Correlates of protection induced by vaccination. In: *Clinical and vaccine immunology* : CVI 17 (7), S. 1055–1065. DOI: 10.1128/CLVI.00131-10.
- Poland, Gregory A.; Jacobson, Robert M.; Thampy, Aruna M.; Colbourne, S. Ann; Wollan, Peter C.; Lipsky, James J.; Jacobsen, Steven J. (1997): Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. In: *JAMA* 277 (14), S. 1156–1158.
- Punab, M.; Poolamets, O.; Paju, P.; Vihhjajev, V.; Pomm, K.; Ladva, R. et al. (2017): Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. In: *Human reproduction (Oxford, England)* 32 (1), S. 18–31. DOI: 10.1093/humrep/dew284.
- Rajčević, S.; Seguljev, Z.; Petrovic, V.; Medi, S.; Nedeljković, J.; Milosević, M. et al. (2012): Ongoing mumps outbreak in Novi Sad, the autonomous province of Vojvodina, Serbia, January to April 2012. In: *Eurosurveillance* 17 (19).
- Ramsay, Mary E.; Moffatt, D.; O'Connor, M. (1994): Measles vaccine: a 27-year follow-up. In: *Epidemiology and Infection* 112 (2), S. 409–412.
- Reyes, M. A.; de Borrero, M F; Roa, J.; Bergonzoli, G.; Saravia, N. G. (1987): Measles vaccine failure after documented seroconversion. In: *Pediatr Infect Dis J* 6 (9), S. 848–851.
- Rice, Philip; Young, Yvonne; Cohen, Bernard; Ramsay, Mary E. (2004): MMR immunisation after contact with measles virus. In: *Lancet* 363 (9408), S. 569–570. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15553-0.
- Richard, Jean-Luc (2003): Comparison of the effectiveness of two mumps vaccines during an outbreak in Switzerland in 1999 and 2000: a case-cohort study. In: *Eur J Epidemiol* 2003 (18(6)), S. 569–577.
- Richard, Jean-Luc; Masserey-Spicher, Virginie (2009): Large measles epidemic in Switzerland from 2006 to 2009: consequences for the elimination of measles in Europe. In: *Eurosurveillance* 2009 (14(50)), S. 19443.
- Richard, Jean-Luc; Vidondo, Beatriz; Mäusezahl, Mirjam (2008): A 5-year comparison of performance of sentinel and mandatory notification surveillance systems for measles in Switzerland. In: *European journal of epidemiology* 23 (1), S. 55–65. DOI: 10.1007/s10654-007-9187-1.
- Rima, B. K. (1994): The pathogenesis of subacute sclerosing panencephalitis. In: *Rev Med Virol* (4), S. 81–90.
- Robert Koch-Institut (RKI) (2010): Ratgeber für Ärzte: Masern. Stand vom 03.09.2010. Online verfügbar unter www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Masern.html?nn=2374512.
- Robertson, S. E.; Markowitz, Lauri E.; Berry, D. A.; Dini, E. F.; Orenstein, Walter A. (1992): A million dollar measles outbreak: epidemiology, risk factors, and a selective revaccination strategy. In: *Public health reports (Washington, D.C. : 1974)* 107 (1), S. 24–31.
- Rosenthal, S. R.; Clements, C. John (1993): Two-dose measles vaccination schedules. In: *Bulletin of the World Health Organization* 71 (3–4), S. 421–428.
- Rota, Jennifer S.; Hickman, Carole J.; Sowers, Sun Bae; Rota, Paul A.; Mercader, Sara; Bellini, William J. (2011): Two case studies of modified measles in vaccinated physicians exposed to primary measles cases: high risk of infection but low risk of transmission. In: *Journal of Infectious Diseases* 204 Suppl 1, S559–63. DOI: 10.1093/infdis/jir098.
- Roth, A. (1968): Immunization with live attenuated mumps virus vaccine in Honolulu. A field trial. In: *Am J Diseases of children* (1960) 115 (4), S. 459–460.
- Ruckdeschel, J. C.; Graziano, K. D.; Mardiney, M. R. (1975): Additional evidence that the cell-associated immune system is the primary host defense against measles (rubeola). In: *Cellular immunology* 17 (1), S. 11–18.
- Ruuskanen, O.; Salmi, T. T.; Halonen, Pekka E. (1978): Measles vaccination after exposure to natural measles. In: *Journal of Pediatrics* 93 (1), S. 43–46.
- Sakuta, Hidenari; Sawada, Shojiro; Kuroki, Yasutomi (2008): Severity of measles among patients with incidental postexposure vaccination. In: *Japanese journal of infectious diseases* 61 (4), S. 304–306.
- Santis, M. de; Cavaliere, A. F.; Straface, G.; Caruso, A. (2006): Rubella infection in pregnancy. In: *Reproductive toxicology (Elmsford, N.Y.)* 21 (4), S. 390–398. DOI: 10.1016/j.reprotox.2005.01.014.
- Schaffzin, Joshua K.; Pollock, Lynn; Schulte, Cynthia; Henry, Kyle; Dayan, Gustavo H.; Blog, Debra; Smith, Perry (2007): Effectiveness of previous mumps vaccination during a summer camp outbreak. In: *Pediatrics* 120 (4), e862–8. DOI: 10.1542/peds.2006-3451.
- Schlegel, M.; Osterwalder, J. J.; Galeazzi, R. L.; Vernazza, Pietro L. (1999): Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in Eastern Switzerland: cohort study. In: *BMJ* 319 (7206), S. 352.
- Schmid, D.; Holzmann, H.; Abele, S.; Kasper, S.; König, S.; Meusburger, S. et al. (2008): An ongoing multi-state outbreak of measles linked to non-immune anthroposophic communities in Austria, Germany, and Norway, March–April 2008. In: *Eurosurveillance* 13 (16).
- Schneider-Schaulies, Sibylle; Schneider-Schaulies, J. (2009): Measles virus-induced immunosuppression. In: *Curr Top Microbiol Immunol* 2009 (330), S. 243–269.
- Schönberger, Katharina; Ludwig, Maria-Sabine; Wildner, Manfred; Weissbrich, Benedikt (2013): Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: a risk estimation. In: *PLoS one* 8 (7), e68909. DOI: 10.1371/journal.pone.0068909.
- Shasby, D. M.; Shope, T. C.; Downs, H.; Herrmann, K. L.; Polkowski, J. (1977): Epidemic measles in a highly vaccinated population. In: *The New England journal of medicine* 296 (11), S. 585–589. DOI: 10.1056/NEJM197703172961102.
- Sheppard, Vicky; Forssman, Bradley; Ferson, Mark J.; Moreira, Conrad; Campbell-Lloyd, Sue; Dwyer, Dominic E.; McNulty, Jeremy M. (2009): The effectiveness of prophylaxis for measles contacts in NSW. In: *New South Wales public health bulletin* 20 (5–6), S. 81–85. DOI: 10.1071/NB08014.
- Shinefield, Henry R. (2006): Safety and immunogenicity of a measles, mumps, rubella, and varicella vaccine in healthy children: a study of manufacturing consistency and persistence of antibody. In: *Pediatr Infect Dis J* (25), S. 287–292.
- Simons, Emily (2012): Assessment of the 2010 global measles mortality reduction goal: results from a model of surveillance data. In: *Lancet* (379), S. 2173–2178. DOI: 10.1002/14651858.CD008524.pub2.
- Skendzel, Laurence P. (1996): Rubella immunity: defining the level of protective antibody. In: *Am J Clin Pathol* (106), S. 170–174.
- Smeeth, Liam; Cook, Claire; Fombonne, Eric; Heavey, Lisa; Rodrigues, Laura C.; Smith, Peter G.; Hall, Andrew J. (2004): MMR vaccination and pervasive developmental disorders. A case-control study. In: *The Lancet* 364 (9438), S. 963–969. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17020-7.
- Smordintsev, A. A.; Nasibov, M. N.; Jakovleva, N. V. (1970): Experience with live rubella virus vaccine combined with live vaccines against measles and mumps. In: *Bulletin of the World Health Organization* 42 (2), S. 283–289.
- Song, Ning; Gao, Zhanhai; Wood, James G.; Hueston, Linda; Gilbert, Gwendolyn L.; MacIntyre, C. Raina et al. (2012): Current epidemiology of rubella and congenital rubella syndrome in Australia: progress towards elimination. In: *Vaccine* 30 (27), S. 4073–4078. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.04.025.
- Stokes, J.; Weibel, R. E.; Buynak, E. B.; Hilleman, Maurice R. (1967): Live attenuated mumps virus vaccine. II. Early clinical studies. In: *Pediatrics* 39 (3), S. 363–371.
- Stowe, Julia; Kafatos, George; Andrews, Nick; Miller, Elizabeth (2008): Idiopathic thrombocytopenic purpura and the second dose of MMR. In: *Archives of disease in childhood* 93 (2), S. 182–183. DOI: 10.1136/adc.2007.126003.

- Stratton, Kathleen R. (Hg.) (2001): Measles-mumps-rubella vaccine and autism. Unter Mitarbeit von Alicia Gable, Padma Shetty und Marie McCormick. Institute of Medicine (IOM). Washington, DC: National Academies Press.
- Stratton, Kathleen R.; Howe, Cynthia J.; Johnston, Richard B. (1994): Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. In: *JAMA* 271 (20), S. 1602–1605.
- Sugg, W. C.; Finger, J. A.; Levine, R. H.; Pagano, J. S. (1968): Field evaluation of live virus mumps vaccine. In: *Journal of Pediatrics* 72 (4), S. 461–466.
- Sullivan, Eleanor M.; Burgess, Margaret A.; Forrest, Jill M. (1999): The epidemiology of rubella and congenital rubella in Australia, 1992 to 1997. In: *Commun Dis Intell* (23(8)). Taylor, Brent; Miller, Elizabeth; Lingam, Raghu; Andrews, Nick; Andrea Simmons, Andrea; Stowe, Julia (2002): Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. In: *BMJ* (324), S. 393–396.
- Taylor, Luke E.; Swerdfeger, Amy L.; Eslick, Guy D. (2014): Vaccines are not associated with autism: an evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies. In: *Vaccine* 32 (29), S. 3623–3629. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.04.085.
- The Lancet (eds.), London (2010): Retraction – Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. In: *Lancet* 375 (9713), S. 445. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60175-4.
- Tingle, Aubrey J.; Allen, Marilyn; Petty, Ross E.; Kettlyls, Donald; Chantler, Janet (1986): Rubella associated arthritis. I. Comparative study of joint manifestations associated with natural rubella infection and RA 27/3 rubella immunisation. In: *Ann Rheum Diseases* (45), S. 110–114.
- Tingle, Aubrey J.; Mitchell, Leslie Ann; Grace, Michael; Middleton, Peter; Mathias, Richard G.; MacWilliam, Laurie; Chalmers, Andrew (1997): Randomised double-blind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunisation in seronegative women. In: *The Lancet* 349 (9061), S. 1277–1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)12031-6.
- Tookay, Pat A.; Peckham, Catherine S. (1999): Surveillance of congenital rubella in Great Britain 1971–1996. In: *BMJ* 1999 (318), S. 767–770.
- Toscani, Letizia; Batou, Michèle; Bouvier, Paul; Schlaepfer, André (1996): Comparaison de l'efficacité de différentes souches de vaccin ourlien. Une enquête en milieu scolaire. In: *Soz Präventivmed (Sozial- und Präventivmedizin SPM)* 41 (6), S. 341–347. DOI: 10.1007/BF01324283.
- Uchiyama, Tokio; Kurosawa, Michiko; Inaba, Yutaka (2007): MMR-vaccine and regression in autism spectrum disorders: negative results presented from Japan. In: *Journal of autism and developmental disorders* 37 (2), S. 210–217. DOI: 10.1007/s10803-006-0157-3.
- Usonis, Vytautas; Bakasenas, V.; Denis, M. (2001): Neutralization activity and persistence of antibody induced in response to vaccination with a novel mumps strain, RIT 4385. In: *Infection* (29), S. 159–162.
- Usonis, Vytautas; Clemens, Ralf (1999): Reactogenicity and immunogenicity of a new live attenuated combined measles, mumps and rubella vaccine in healthy children. In: *Pediatr Infect Dis J* (18), S. 42–48.
- Uzicanin, Amra; Zimmerman, Laura (2011): Field effectiveness of live attenuated measles-containing vaccines: A Review of Published Literature. In: *Journal of Infectious Diseases* (204), S133–S148.
- van Binnendijk, Robert S.; Hahné, Susan J. M.; Timen, A.; van Kempen, G. (2008): Air travel as a risk factor for introduction of measles in a highly vaccinated population. In: *Vaccine* (26), S. 5775–5777. Online verfügbar unter <http://www.scopus.com/record/display.url?eid=2-s2.0-53449097462&origin=AuthorNamesList&txGid=Q-1jQLSF03wAbW49nLok-Ea2%3a2>.
- van den Bosch, CA (2000): Epidémie d'oreillons limitée à une communauté religieuse. In: *Eurosurveillance* 2000 (5), S. 58–60.
- van den Hof, Susan; Conyn-van Spaendonck, Marina A. E.; van Steenberghe, Jim E. (2002): Measles epidemic in the Netherlands, 1999–2000. In: *The Journal of infectious diseases* 186 (10), S. 1483–1486. DOI: 10.1086/344894.
- van Els, Cécile A. C. M.; Nanan, Ralph (2002): T cell responses in acute measles. In: *Viral immunology* 15 (3), S. 435–450. DOI: 10.1089/088282402760312322.
- Veronelli, Jorge A. (1970): An Open Community Trial of Live Rubella Vaccines. In: *JAMA* 213 (11), S. 1829. DOI: 10.1001/jama.1970.03170370013002.
- Vesikari, Timo; André, F. E.; Simons, Emily; Florent, G.; Ala-Laurila, E. L.; Heikkinen, A. et al. (1983): Evaluation in young children of the Urabe Am 9 strain of live attenuated mumps vaccine in comparison with the Jeryl Lynn strain. In: *Acta paediatrica Scandinavica* 72 (1), S. 37–40.
- Virtanen, Martti; Peltola, Heikki; Paunio, Mikko; Heinonen, Olli P. (2000): Day-to-Day Reactogenicity and the Healthy Vaccinee Effect of Measles-Mumps-Rubella Vaccination. In: *Pediatrics* 106 (5), e62–e62. DOI: 10.1542/peds.106.5.e62.
- Vitek, C. R.; Aduddell, M.; Brinton, M. J.; Hoffman, R. E.; Redd, S. C. (1999): Increased protections during a measles outbreak of children previously vaccinated with a second dose of measles-mumps-rubella vaccine. In: *Pediatr Infect Dis J* 18 (7), S. 620–623.
- Waaijenborg, Sandra; Hahné, Susan J. M.; Molllema, Liesbeth; Smits, Gaby P.; Berbers, Guy A. M.; van der Klis, Fiona R M et al. (2013): Waning of maternal antibodies against measles, mumps, rubella, and varicella in communities with contrasting vaccination coverage. In: *The Journal of infectious diseases* 208 (1), S. 10–16. DOI: 10.1093/infdis/jit143.
- Wakefield, Andrew J.; Anthony, A.; Murch, S. H.; Thomson, M. A.; Montgomery, S. M.; Davies, S. E. et al. (2000): Enterocolitis in children with developmental disorders. In: *Am J Gastroenterol* 95 (9), S. 2285–2295. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03248.x.
- Wakefield, Andrew J.; Murch, S. H.; Anthony, A.; Linnell, J.; Casson, D. M.; Malik, M. et al. (1998): RETRACTED: Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. In: *Lancet* 351 (9103), S. 637–641. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)11096-0.
- Ward, Brian J. (2000): Vaccine adverse events in the new millennium: is there reason for concern? In: *Bulletin of the World Health Organization* (78(2)), S. 205–215.
- Ward, Brian J.; Boulianne, Nicole; Ratnam, Sharon; Guiot, M. C.; Couillard, M.; de Serres, Gaston (1995): Cellular immunity in measles vaccine failure: demonstration of measles antigenspecific lymphoproliferative responses despite limited serum antibody production after revaccination. In: *Journal of Infectious Diseases* (172(6)), S. 1591–1595.
- Ward, Brian J.; Griffin, Dianne E. (1993): Changes in cytokine production after measles virus vaccination: predominant production of IL-4 suggests induction of a Th2 response. In: *Clinical immunology and immunopathology* 67 (2), S. 171–177.
- Watson, G. I. (1963): Protection after exposure to measles by attenuated vaccine without gamma-globulin. In: *BMJ* (1), S. 860–861.
- Watson, John C.; Hadler, S. C.; Dykewicz, C. A.; Reef, Susan E.; Phillips, L. (1998): Measles, mumps, and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morbidity and Mortality Wkly Rep* 47 (RR-8), S. 1–57.
- Watson, John C.; Pearson, John A.; Markowitz, Lauri E.; Baughman, A. L.; Erdman, Dean D.; Bellini, William J. et al. (1996): An evaluation of measles revaccination among school-entry-aged children. In: *Pediatrics* 97 (5), S. 613–618.
- Wehner, H.; Morris, R.; Logan, M.; Hunt, D.; Jin, L.; Stuart, J.; Cartwright, K. (2000): A secondary school outbreak of mumps following the childhood immunization programme in England and Wales. In: *Epidemiology and Infection* 124 (1), S. 131–136. DOI: 10.1017/S095026889900343X.
- Weibel, R. E.; Buynak, E. B. (1980): Persistence of antibody in human subjects 7 to 10 years following administration of combined live attenuated measles, mumps and rubella virus vaccines. In: *Proc Soc Exp Biol Med* (165), S. 260–263.
- Weibel, R. E.; Stokes, J. (1967): Live attenuated mumps-virus vaccine. 3. Clinical and Serologic Aspects in a Field Evaluation. In: *New England J Med* (276(5)), S. 245–251.
- Wellington, Keri; Goa, Karen L. (2003): Measles-mumps-rubella vaccine (Priorix; GSK-MMR). A review of its use in the prevention of measles, mumps and rubella. In: *Drugs* (63), S. 2107–2116.
- Wendorf, Kristen; Glaser, Carol (2016): Subacute Sclerosing Panencephalitis: the Devastating Measles Complication is More Common than We Think. *ID Week*. ID Week. New Orleans, USA, 28.10.2016. Online verfügbar unter www.idweek.org.
- White, C. Jo; Stinson, Diane; Staehle, Brenda; Cho, Iksung; Matthews, Holly; Ngai, Angela et al. (1997): Measles, mumps, rubella, and varicella combination vaccine: safety and immunogenicity alone and in combination with other vaccines given to children. Measles, Mumps, Rubella, Varicella Vaccine Study Group. In: *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 24 (5), S. 925–931.
- WHO (2000): Rubella Vaccines. WHO position paper. In: *WHO – Weekly Epidemiological Record* (75), S. 161–169.
- WHO (2001a): Causality assessment of adverse events following immunization. *Global Vaccine Safety*. Appears in *WER* 23 March 2001. Hg. v. WHO. Online verfügbar unter www.who.int/vaccine_safety/causality/en/, zuletzt aktualisiert am 2001, zuletzt geprüft am 26.06.2017.
- WHO (2001b): Mumps virus vaccines: WHO position paper. 9 November 2001. In: *WHO – Weekly Epidemiological Record* 76 (45), S. 345–356.
- WHO (2003): Update of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses: new genotypes and reference strains. In: *WHO – Weekly Epidemiological Record* 78 (27), S. 229–240.
- WHO (2007): Mumps virus vaccines: WHO position paper. 16 February 2007. In: *WHO – Weekly Epidemiological Record* 82 (7), S. 49–60.
- WHO (2009a): Measles vaccines: WHO position paper. In: *WHO – Weekly Epidemiological Record* 84 (35), S. 349–360.
- WHO (2009b): The Immunological Basis for Immunization Series. Module 11: Rubella 2009.
- WHO (2009c): The Immunological Basis for Immunization Series. Module 7: Measles. Update 2009.
- WHO (2010): The Immunological basis for Immunization Series. Module 16: Mumps.
- WHO (2011): Rubella vaccines: WHO position paper. 15 July 2011. In: *WHO – Weekly Epidemiological Record* 86 (29), S. 301–316.
- WHO (2013): Correlates of vaccine-induced protection: methods and implication. In: *Immunization, Vaccines and Biologicals 2013*. Online verfügbar unter www.who.int/immunization/en/.
- WHO (2014): Observed rate of vaccine reactions. Measles, Mumps and Rubella Vaccines. Information Sheet. *Global Vaccine Safety*. Unter Mitarbeit von *Global Vaccine Safety*. Hg. v. WHO. Geneva. Online verfügbar unter www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf, zuletzt aktualisiert am May 2014.
- WHO (2016a): Measles factsheet. Hg. v. WHO. Online verfügbar unter www.who.int/mediacentre/factsheets/fs286/en/, zuletzt aktualisiert am March 2016, zuletzt geprüft am 08.11.2016.
- WHO (2016b): Progress towards regional measles elimination – worldwide, 2000–2015. In: *Wkly Epidemiol Rec* 91 (45), S. 525–535.

WHO (2017): Progress towards regional measles elimination – worldwide, 2000–2016. 27 October 2017, vol. 92, 43. WHO (Weekly Epidemiological Record). Online verfügbar unter <http://www.who.int/wer/2017/wer9243/en/>, zuletzt geprüft am 07.03.2018.

WHO (2018a): Immunization coverage. Unter Mitarbeit von WHO. Hg. v. WHO. Online verfügbar unter www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/en/, zuletzt aktualisiert am 07.03.2018, zuletzt geprüft am 07.03.2018.

WHO (2018b): Rubella. WHO. Online verfügbar unter www.who.int/mediacentre/factsheets/fs367/en/, zuletzt aktualisiert am 07.03.2018, zuletzt geprüft am 07.03.2018.

WHO / OMS – Europe: The centralized information system for infectious diseases (CISID). Measles, rubella, congenital rubella syndrome. Hg. v. WHO / OMS – Europe. WHO / OMS – Europe. Copenhagen, Denmark. Online verfügbar unter <http://data.euro.who.int/cisid/>, zuletzt geprüft am 27.07.2016.

WHO – Europe (2016a): Fifth Meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). 24–26 October 2016, Copenhagen, Denmark. Hg. v. WHO – Europe. Online verfügbar unter www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/330917/5th-RVC-meeting-report.pdf?ua=1, zuletzt geprüft am 11.07.2017.

WHO – Europe (2016b): Infographic – Status of measles and rubella elimination in the WHO European Region (2016). Measles and rubella – Data and statistics. Hg. v. WHO – Europe. Online verfügbar unter www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/measles-and-rubella/data-and-statistics/infographic-status-of-measles-and-rubella-elimination-in-the-who-european-region-2016, zuletzt geprüft am 14.06.2017.

WHO – Europe (2017): Sixth meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination (RVC). 15–17 June 2017 Bucharest, Romania. Hg. v. WHO – Europe. Bucharest, Romania. Online verfügbar unter www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0019/348013/6th-RVC-final-for-web-posting.pdf?ua=1.

WHO – Europe (2018): Europe observes a 4-fold increase in measles cases in 2017 compared to previous year. WHO. Online verfügbar unter www.euro.who.int/en/media-centre/sections/press-releases/2018/europe-observes-a-4-fold-increase-in-measles-cases-in-2017-compared-to-previous-year, zuletzt aktualisiert am 28.02.2018, zuletzt geprüft am 07.03.2018.

Witte, John J.; Karchmer, Adolf W.; Case, George (1969): Epidemiology of rubella. In: *Am J Dis Child* (118), S. 107–111.

Yano, Hisakazu; Suetake, Mitsuko; Endo, Hiroko; Takayanagi, Reiko; Numata, Mika; Ohyama, Kenji et al. (2005): Isolation of measles virus from middle ear fluid of infants with acute otitis media. In: *The Journal of infection* 51 (4), e237–40. DOI: 10.1016/j.jinf.2004.09.002.

Yavuz, Suleyman Tolga (2011): Anaphylactic reactions to measles-mumps-rubella vaccine in three children with allergies to hen's egg and cow's milk. In: *Acta Paediatrica* (100), e94–e96.

Yeager, Anne S.; Harvey, Birt; Crosson, Francis J.; Davis, Joseph H.; Ross, Lawrence A.; Halonen, Pekka E. (1972): Need for measles revaccination in adolescent: correlation with birth date prior to 1972. In: *Journal of Pediatrics* (102), S. 191–195.

Young, M. L.; Dickstein, B.; Weibel, R. E.; Stokes, J.; Buynak, E. B.; Hilleman, Maurice R. (1967): Experiences with Jeryl Lynn strain live attenuated mumps virus vaccine in a pediatric outpatient clinic. In: *Pediatrics* 40 (5), S. 798–803.

Yung Chee-Fu (2011): Mumps complications and effects of mumps vaccination, England and Wales, 2002–2006. In: *Emerg Infect Dis* (17), S. 661–667.

Zhou, Fangjun; Reef, Susan E.; Massoudi, Mehran; Papania, Mark J.; Yusuf, Hussain R.; Bardenheier, Barbara et al. (2004): An economic analysis of the current universal 2-dose measles-mumps-rubella vaccination program in the United States. In: *Journal of Infectious diseases* 189 Suppl 1, S131–45. DOI: 10.1086/378987.