



# Prävention von Masern, Mumps und Röteln

Juni 2003

Bundesamt für Gesundheit (BAG), Schweizerische Kommission für Impffragen (SKIF)

## Das Wichtigste in Kürze

Das Ziel des MMR-Präventionsprogramms ist es, die Bevölkerung vor Masern, Mumps und Röteln und deren Komplikationen zu schützen. In Übereinstimmung mit den Ländern Europas und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sollen Masern in der Schweiz eliminiert und Mumps und Röteln weitgehendst eingedämmt werden (Mumps: <1Fall/100000 Einwohner, kongenitale Röteln: <1/100000 Lebendgeburten). Da schon kleine Kinder an Masern erkranken können und nicht alle Geimpften auf eine einzige Impfdosis ansprechen, wird in der Schweiz allen Kindern im Alter von 12 Monaten und 15–24 Monaten je eine Dosis eines MMR-Impfstoffs empfohlen. Spätestens in der Schule ist der Impfstatus so zu ergänzen, dass alle Schulkinder zwei MMR-Dosen erhalten haben. Auch allen jungen nicht immunen Erwachsenen, besonders dem Gesundheitspersonal, werden zwei MMR-Dosen mit Mindestabstand von 4 Wochen empfohlen.

## Begründung

Masern, Mumps und Röteln sind Krankheiten mit teilweise schweren Komplikationen. Masern sind weltweit noch immer eine wichtige Todesursache; 1998 gab es immer noch fast 900000 Masern-Todesfälle. Auch in Europa kommen Masern-Todesfälle noch vor. Bei den internationalen Anstrengungen zur Kontrolle und Elimination der Masern kann die Schweiz nicht abseits stehen. Masern, Mumps und Röteln kommen nur beim Mensch vor und sind daher eliminierbar. Das Beispiel Finnland zeigt, dass eine Elimination möglich ist; Finnland

hat Masern 1995 eliminiert, Mumps und Röteln 1996. Notwendig dazu ist eine Durchimpfung von 95% mit zwei Dosen MMR im Kleinkindesalter.

## Epidemiologie

In der Schweiz gab es im Jahr 2001 etwa 700 Fälle von Masern, 10000 Fälle von Mumps und 1200 Fälle von Röteln. Etwa 80% der Kleinkinder, 85% der Erstklässler und 90% der Schulabgänger sind mit einer MMR-Dosis geimpft. Mit einer MMR-Dosis wird die 95%-Schwelle nicht oder zu spät, das heisst erst im Schulalter, erreicht. In dieser Situation sind Ausbrüche weiterhin möglich, und es besteht das Risiko, dass sich diese Erkrankungen auf ältere Altersgruppen verlagern. Masern, Rötelninfektionen bei Schwangeren und kongenitale Röteln sind meldepflichtig.

## Klinik

Fast alle Maserninfektionen, ca. 70% der Mumps- und 50–75% der Rötelninfektionen verlaufen klinisch manifest. Die klinische Diagnose sporadischer Fälle, vor allem von Masern und Röteln, ist unzuverlässig, sie verlangt Laborbestätigung. Häufige Komplikationen sind Otitis media und Pneumonie bei Masern, Meningitis und Orchitis bei Mumps, Arthritis bei Frauen mit Röteln und kongenitale Röteln bei Infektion in der Schwangerschaft. Masernenzephalitis wird in der Literatur mit einer Häufigkeit von 1:500 bis 1:5000 angegeben. Ein Masernausbruch in den Niederlanden hat 1999 bei einer ungeimpften Bevölkerungsgruppe 2961 Fälle verursacht, zwei Kleinkin-

der und ein Jugendlicher sind gestorben, 68 mussten hospitalisiert werden (fünf wegen einer Enzephalitis).

## Impfung

Empfohlen sind 2 MMR-Impfungen im Alter von 12 und 15–24 Monaten. Zwischen den beiden Dosen muss ein Mindestabstand von 4 Wochen eingehalten werden. Bei erhöhtem Risiko wird die Impfung bereits ab 9 Monaten empfohlen. Eine MMR-Dosis schützt >90% der Geimpften vor Masern und Röteln, und 75–95% vor Mumps. Nach Impfung serokonvertieren 85–100%. Die Antikörper nehmen im Lauf der Jahre ab. Ziel der zweiten Impfdosis ist der Schutz der Impfversager nach der ersten MMR-Dosis. Die Krankenversicherer übernehmen die Kosten der Impfung. Der Arzt<sup>1</sup> muss impfwillige Personen über die Vorteile und Risiken der Impfung informieren, ihre Einwilligung einholen und diese in der Krankengeschichte dokumentieren. MMR-Impfstoffe können mit andern Impfantigenen simultan an unterschiedlichen Körperstellen verabreicht werden. Alle enthalten abgeschwächte Lebendviren. Die Impfstoffe müssen bei +2 bis +8°C transportiert und gelagert werden. Im Rahmen des nationalen Impfprogramms wird der Rubini-Mumpsimpfstamm nicht mehr empfohlen.

<sup>1</sup> Aus Gründen der sprachlichen Vereinfachung wird auf die konsequente Nennung beider Geschlechter verzichtet. Gemeint sind jedoch stets beide Geschlechter.

#### **Herausgeber**

© Bundesamt für Gesundheit (BAG)

#### **Aktuelle Version im Internet**

[www.bag.admin.ch/infinfo](http://www.bag.admin.ch/infinfo)

#### **Weitere Informationen**

Bundesamt für Gesundheit  
Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit  
Abteilung Übertragbare Krankheiten  
3003 Bern  
Telefon 031 323 87 06  
[epi@bag.admin.ch](mailto:epi@bag.admin.ch)

#### **Autoren**

##### **Bundesamt für Gesundheit**

Direktionsbereich Öffentliche Gesundheit, Abteilung Übertragbare Krankheiten

##### **Schweizerische Kommission für Impffragen (SKIF)**

G. Bachmann, Zürich; H. Binz, Solothurn; C. Bourquin, Bern; D. Desgrandchamps, Baar; F. Gurtner, Bern; D. Koch, Bern; L. Matter, Basel; F. Méan, Lausanne; U. Schaad, Basel; J. Roffler, Genf; H-P. Roost, Bern; R. Seger, Zürich; C.-A. Siegrist, Genf; R. Steffen, Zürich; B. Vaudaux, Lausanne; H. Zimmermann, Bern. Unter der Mitarbeit von D. Stürchler (Stürchler Epidemiologics), Büren.

#### **Referenzierungsvorschlag**

Bundesamt für Gesundheit, Schweizerische Kommission für Impffragen. Prävention von Masern, Mumps und Röteln. Richtlinien und Empfehlungen (ehemals Supplementum XII). Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2003

Diese Publikation erscheint auch in französischer Sprache.

#### **BAG-Publikationsnummer**

BAG OeG 11.06 1500 d 1000 f 20EXT0609/20EXT06010

Gedruckt auf chlorfrei gebleichtem Papier

**Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)**

*Etwa 2% der Geimpften entwickeln milde Masern, 0,1% eine Parotitis, und 5–10% der geimpften Frauen (nicht Kinder) eine transitorische Röteln-Arthropathie. Der Impfung zuzuschreibende UIE treten bei <10% auf, darunter Fieber (>38,5 °C) bei 3%. Viel seltener sind Fieberkrämpfe (1:10000), idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) (1:30000) und Impfenzephalitis (1:200000, kausaler Zusammenhang nicht definitiv erwiesen). Potenzierung von UIE durch simultane Anwendung mehrerer Antigene ist nicht zu befürchten. Morbus Crohn, Autismus und Guillain-Barré-Syndrom sind nicht kausal mit der MMR-Impfung verknüpft. UIE sind meldepflichtig.*

**Kontraindikationen (Impfen ist nicht erlaubt)**

*Bestehende Schwangerschaft, Anaphylaxie nach Impfung, und klinisch*

*manifeste Immunschwäche sind Kontraindikationen. Eine irrtümliche Impfung während der Schwangerschaft ist aber kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch. Bei angeborener Immunschwäche ist die MMR-Impfung im Allgemeinen kontraindiziert. Bei erworbener Immunschwäche (HIV-Infektion) ist die Impfung nur bei asymptomatischen Personen möglich, wenn die Zahl der CD4-Lymphozyten noch genügend Immunkompetenz anzeigt. Da MMR-Impfviren nicht von Person zu Person übertragen werden, können Haushaltsmitglieder Immungeschwächter geimpft werden.*

**Anwendungseinschränkungen (Impfen ist unter Auflagen möglich)**

*Bei Personen, die Kortikosteroide (Prednisonäquivalent 2 mg/kg/Tag oder ≥20 mg/Tag während >14 Tagen), Blutprodukte oder Immunglobuline erhalten, muss die Impfung aufgeschoben werden. Nach idiopathischer thrombozytopenischer Purpura (ITP) sind Nutzen und Risiken individuell abzuwägen. Harmlose*

*Erkrankungen, UIE in der Anamnese (von Anaphylaxie abgesehen) und durchgemachte Masern, Mumps und Röteln schränken die Anwendung nicht ein. MMR-Impfung verursacht keine Epilepsie, präventive antiepileptische Behandlung ist nicht nötig und Antiepileptika sind keine Kontraindikation. Kindern mit Krampfleiden in der Anamnese ist prophylaktisch Paracetamol zu verabreichen.*

**Vorgehen bei Krankheitsausbrüchen**

*Als Ausbrüche gelten ≥2 laborbestätigte Fälle am gleichen Ort. Ausbrüche sind dem Kantonsarzt (durch den Arzt und das Labor) und dem BAG (durch das Labor) zu melden. Der behandelnde Arzt und der Kantonsarzt sprechen das Vorgehen ab. Erkrankte Kinder sind während der Dauer der Infektiosität vom Schulbesuch zu dispensieren. Ausbrüche bieten die Gelegenheit, den Impfstatus zu überprüfen und die Notwendigkeit der MMR-Impfung in Erinnerung zu rufen. Impfung der ungeschützten Kontaktpersonen*

**Häufig verwendete Abkürzungen**

- BAG Bundesamt für Gesundheit
- MMR Masern-Mumps-Röteln
- UIE Unerwünschte Impferscheinung
- WHO Weltgesundheitsorganisation

## Inhaltsverzeichnis

|   |    |
|---|----|
| Das Wichtigste in Kürze   | 1  |
| Impressum   | 2  |
| Einleitung  | 5  |
| Ziele   | 5  |
| Methoden  | 5  |
| Rationale   | 5  |
| Epidemiologie   | 5  |
| International   | 5  |
| Tabelle 1: Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln in Westeuropa und der Schweiz   | 6  |
| Schweiz   | 6  |
| Tabelle 2: Geschätzte Häufigkeit klinischer Masern-, Mumps- und Röteln-Fälle in der Schweiz vor und nach Einführung des nationalen MMR-Impfprogramms 1987 | 6  |
| Tabelle 3: Durchimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln, Schweiz 1991–98   | 7  |
| Tabelle 4: Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen Masern, Mumps und Röteln bei Schweizer Neugeborenen, 1994–99   | 7  |
| Klinik  | 8  |
| Masern  | 8  |
| Mumps   | 8  |
| Röteln  | 9  |
| Impfung   | 9  |
| Impfstoffe  | 9  |
| Tabelle 5: In der Schweiz zugelassene und im Rahmen des Nationalen Impfprogramms empfohlene Impfstoffe gegen Masern, Mumps und Röteln (Juni 2003)         | 9  |
| Wirksamkeit   | 9  |
| Immunogenität   | 10 |
| Impfversager  | 10 |
| Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)  | 10 |
| Tabelle 6: Übersicht über die Häufigkeit von Komplikationen nach natürlicher Infektion und von unerwünschten Impferscheinungen (UIE) nach Impfung         | 11 |
| Tabelle 7: Meldungen von unerwünschten Impferscheinungen (UIE) in Zusammenhang mit der MMR-Impfung (BAG und SANZ), 1991–2001                              | 11 |
| Tabelle 8: Arztbesuche 30 Tage vor und 30 Tage nach zweiter MMR-Dosis mit 4–6 oder 10–12 Jahren   | 12 |
| Tabelle 9: Häufigkeit von UIE nach Impfung seronegativer Frauen in der Postpartalzeit mit Rötelnimpfviren (RA 27/3) oder Placebo (NaCl), Kanada 1989–92   | 13 |
| Impfvisite  | 14 |
| Impfempfehlungen  | 14 |
| Indikationen  | 14 |
| Kontraindikationen  | 15 |
| Tabelle 10: Zahl der CD4-Zellen, die bei HIV-Infektion ein schweres Immundefizit anzeigt  | 15 |
| Anwendungseinschränkungen   | 15 |
| Impfpromotion   | 15 |
| Krankheitsausbrüche   | 16 |
| Masernausbrüche   | 16 |
| Mumpsausbrüche  | 16 |
| Röteln ausbrüche  | 16 |
| Anhang: Internet- und Kontaktadressen   | 17 |
| Literatur   | 18 |

## Einleitung

### Ziele

Ziel des MMR-Präventionsprogramms in der Schweiz ist der Schutz der Bevölkerung vor Masern (M), Mumps (M), und Röteln (R) und deren Komplikationen, und die Umsetzung der von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für Europa formulierten Ziele [1]:

- Elimination der einheimischen Masern bis 2007
- Reduktion der Mumpserkrankungen bis spätestens 2010 auf eine Inzidenz von <1/100 000
- Reduktion der kongenitalen Röteln bis spätestens 2010 auf eine Inzidenz von <1/100 000 Lebendgeburten.

Das Bundesamt für Gesundheit (BAG) und die Schweizerische Kommission für Impffragen (SKIF) bemühen sich um sachbezogene und ausgewogene Information. Diese Empfehlung richtet sich an die Ärzte in der Schweiz. Es soll sie für das MMR-Präventionsprogramm motivieren und seine Akzeptanz fördern.

### Methoden

BAG und SKIF haben die vorliegenden Empfehlungen erarbeitet. Sie beruhen auf den neusten wissenschaftlichen Kenntnissen und den Empfehlungen des Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) [2], der American Academy of Pediatrics (AAP) [3], der Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [4–6] und der WHO [7,8].

### Rationale

#### Elimination

Das einzige Reservoir der Masern-, Mumps und Röteln-Viren ist der Mensch. Virus-Elimination oder -Eradikation ist somit machbar. Elimination bedeutet regionale Unterbrechung der Viruszirkulation (Importinfektionen sind weiterhin möglich), Eradikation heisst weltweites Verschwinden der Wildviren (Impfen ist nicht mehr nötig). Elimination ist kein Selbstzweck, sondern Mittel zur nachhaltigen Prävention. Modelle und Ausbrüche zeigen, dass Masernviren in der Bevölkerung leicht zirkulieren und dass Eli-

mination nur möglich ist, wenn  $\geq 95\%$  der Bevölkerung unempfindlich sind und das Virus nicht übertragen.

#### Strategie

Die Impfung adoleszenter Mädchen gegen Röteln in der Schweiz hat gezeigt, dass eine auf Risikogruppen ausgerichtete Strategie nicht ausreicht: zwar schützt sie die Betroffenen, aber die Viruszirkulation unterbricht sie nicht, und Erkrankungen nicht immuner und durch die Impfung nicht geschützter Personen sind weiterhin möglich. Gleiche Erfahrungen haben andere Länder mit der Röteln- und Masern-Impfung gemacht [5, 9, 10]. Bei ungenügender Durchimpfung und der Verwendung von Impfstoffen, die kein immunologisches Langzeitgedächtnis anregen, besteht die Gefahr der Verlagerung von Infektionen auf jüngere oder ältere Altersgruppen [7, 11,12].

Die Viruszirkulation, die Empfänglichkeit einzelner Bevölkerungsgruppen, die Dauer und der Grad des Impfschutzes, die Wirtschaftlichkeit der Impfung, ihre Durchführbarkeit und Akzeptanz bestimmen in hohem Masse, welche Altersgruppen am besten geimpft werden. Wie Ausbrüche belegen, zirkulieren Masern-, Mumps- und Rötelnviren nach wie vor in der Schweiz. Der Verlust des mütterlichen Leihschutzes im Säuglingsalter und der durch Impfung erzielbare langdauernde Schutz sprechen für die MMR-Impfung der Kleinkinder. Impfungen in diesem Alter erlauben es, den Anteil der empfänglichen Personen in der Bevölkerung möglichst klein zu halten. MMR-Impfungen im Alter von 12 und 15–24 Monaten lassen sich problemlos in das Routine-Impfprogramm einbetten [13]. Deutschland, das sich, was die Epidemiologie von Masern, Mumps und Röteln anbetrifft, in einer ähnlichen Situation wie die Schweiz befindet, hat sich 2001 für dieses Vorgehen entschieden [14]. In Kanada hat eine Kosten-Nutzen-Analyse für verschiedene Zweidosenprogramme ein günstiges Verhältnis ergeben [15].

#### Solidarität

Bevölkerungssimmunität bedeutet Schutz der Impfversager und der Ungeimpften durch die Geimpften. Wie weit Minderheiten aus philosophischen Gründen abseits stehen dürfen, ist ungelöst [16–19]. Das Problem wird heikel, wenn Ausbrüche unter

ungeimpften Minderheiten auftreten [20, 21], oder wenn Europa Erkrankungen nach Übersee exportiert [22]. Um nicht zum Insel-Reservoir zu werden, muss die Schweiz die weltweiten Anstrengungen zur Elimination mittragen.

## Epidemiologie

### International

Trotz aller Anstrengungen sind Masern noch immer ein Gesundheitsproblem. Die WHO schätzt die Zahl der Masernfälle 1998 weltweit auf 30 Millionen, die der Masern Todesfälle auf 888 000, und die Durchimpfung auf 72% (1997 hatte diese 79% betragen) [8].

### Amerika

Nord- und Südamerika sind nahe an der Masernelimination. In Brasilien sind die gemeldeten und bestätigten Masernfälle von >40 000 im Jahr 1991 auf <40 im Jahr 2000 zurückgegangen. Auf Kuba sind die Masern seit 1993 eliminiert; >98% der Kinder sind mit 12 Monaten und 1–14 Jahren geimpft worden [23]. Auch in den USA ist das nationale Impfprogramm erfolgreich. Es schreibt zwei MMR-Impfungen im Alter von 12–15 Monaten und 4–6 Jahren vor [4].

### Europa

Finnland kann als Vorbild dienen. Vor Einführung des MMR-Programms betrug dort die gemeldete Inzidenz der Masern um 350/100 000/ Jahr, die von Mumps um 240/100 000/ Jahr und die von Röteln um 100/100 000/ Jahr (die tatsächliche Inzidenz muss höher gewesen sein). Ab 1982 erhielten alle Kinder zwei MMR-Dosen: die erste mit 14–18 Monaten, die zweite mit 6 Jahren. Finnland hat durch konsequentes Impfen die Masern 1995 und Mumps und Röteln 1996 eliminiert [24, 25]. Vor kurzem hat auch Katalanien die Unterbrechung der Masernviruszirkulation mitgeteilt; 1999 wurde dort die 2. MMR-Dosis auf das Alter 4 Jahre vorverlegt [26]. Auch die Niederlande haben ein nationales Zweidosenprogramm mit einer hohen Durchimpfung. Anders als in Finnland gibt es in den Niederlanden religiöse Gruppierungen, welche die Impfung ablehnen.

Tabelle 1

**Impfung gegen Masern, Mumps und Röteln in Westeuropa und der Schweiz<sup>a</sup>**

|               |                           | SF     | S     | DK      | UK     | NL     | D      | F      | I      | CH     |
|---------------|---------------------------|--------|-------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Jahr</b>   | Programmbeginn            | 1982   | 1982  | 1987    | 1988   | 1987   | 1980   | 1986   | 1982   | 1987   |
|               | Zweidosenprogramm         | 1982   | 1982  | 1987    | 1996   | 1987   | 1991   | 1997   | 2000   | 1996   |
| <b>Alter</b>  | 1. Dosis (Monate)         | 14–18  | 14–18 | 12–15   | 12–18  | 12–15  | 11–14  | 12–15  | 12–15  | 12     |
|               | 2. Dosis (Jahre)          | 6      | 11–12 | 11–12   | 3–7    | 9      | 1,5    | 3–7    | 5–6    | 1,5    |
| <b>Masern</b> |                           |        |       |         |        |        |        |        |        |        |
|               | Vorkommen                 | –      | –     | gering  | gering | gering | erhöht | erhöht | erhöht | erhöht |
|               | Durchimpfung <sup>b</sup> | 98%    | 97%   | 88%     | 92%    | 94%    | ≤ 80%  | 83%    | 56%    | 80%    |
|               | Fälle/10 <sup>5</sup>     | <1     | <1    | 0,4–3,5 | 20–35  | 0,4–3  | um 50  | 75–300 | 10–120 | 11     |
|               | Anteil >10 Jahre alt      | gering | ?     | 25%     | >20%   | 25%    | ?      | >30%   | >30%   | >25%   |

<sup>a</sup> Hauptsächlich nach [27] und [28]. CH=Schweiz, D=Deutschland, DK=Dänemark, F=Frankreich, I=Italien, NL=Niederlande, S=Schweden, SF=Finnland, UK = Vereinigtes Königreich.

<sup>b</sup> Mit einer Dosis MMR im Zeitraum 1995–96 (Alter nicht angegeben).

1999 kam es zu einem Masernausbruch mit 2961 Patienten [20].

Alle Länder der Europäischen Union haben mittlerweile Programme mit zwei MMR-Dosen implementiert (Tabelle 1). In Finnland, Schweden und Dänemark, die seit den 80er Jahren zwei Dosen einsetzen, sind die Masern eliminiert oder die Inzidenz ist auf ein sehr tiefes Niveau abgesunken. Deutschland, Grossbritannien und Frankreich haben zwischen 1991 und 1997 ihre Programme mit einer zweiten Dosis ergänzt. Im 2001 hat Deutschland die erste MMR-Dosis auf 11–14 Monate und die zweite Dosis auf 15–23 Monate vorverlegt [14].

**Schweiz**

**Überwachung** [29–31]

Seit 1999 müssen Ärzte Masernfälle innerhalb einer Woche dem Kantonsarzt melden. Meldekriterium ist die klinische Trias Fieber, makulopapulöses Exanthem, und Husten, Rhinitis oder Konjunktivitis. Ärzte müssen auch laborbestätigte Rötelninfektionen bei Neugeborenen und Schwangeren melden. Ärzte, die bei dem freiwilligen

Sentinellensystem mitmachen, melden Masern, Mumps und Röteln einmal pro Woche an das BAG. Ärzte in der Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU) erfassen die im Spital beobachteten Fälle von kongenitalen Röteln und melden sie an das BAG. Laboratorien müssen Masernnachweise einmal pro Woche an den Kantonsarzt und das BAG melden.

**Fallzahlen**

Die Angaben in der Tabelle 2 sind approximativ und beruhen zum grossen Teil auf Hochrechnungen der Sentinella-Meldungen von 1987–2000.

**Masern**

Die MMR-Impfung ist seit 1969 verfügbar. Die Masernimpfung wird seit 1976 für Kleinkinder empfohlen und ist seit 1987 Teil eines nationalen Programms [33]. Der seit 1980 rückläufige Trend ist diesem Programm zuzuschreiben. In den Jahren 1987 (schätzungsweise 11 000 Fälle) und 1997 (>6000 Fälle) traten Masern epidemisch auf [34]. Bleibt die Durchimpfung gleich oder nimmt sie ab, sind in der Zukunft weiterhin Epidemien zu erwarten. Im nicht epidemischen

2000 sind hochgerechnet um 600 Krankheitsfälle aufgetreten. Das mediane Alter der Patienten beträgt rund 9 Jahre. Der Altersmedian hat von 1986 bis 1996 nicht zugenommen. In den 60er Jahren gab es in der Schweiz gemäss der Todesfallstatistik des Bundesamtes für Statistik (nur Hauptdiagnosen) im Durchschnitt sieben Masern-todesfälle/Jahr, 1985–94 waren es 0,4/

Jahr [35]. Die Zuverlässigkeit der Diagnosen in der Todesfallstatistik ist nicht bekannt (zur Letalität bei Masern siehe Abschnitt Klinik).

**Mumps**

Die Mumpsimpfung wird seit 1981 für Kleinkinder empfohlen. In den Jahren 1994–95 hat die Schweiz eine ausgedehnte Epidemie erlebt [35]. Eine erneute Epidemie trat 1999–2000 auf. Schätzungsweise 16 000 Personen sind 1999 erkrankt, im 2000 etwa 28 000. Neben der unzureichenden Durchimpfung hat insbesondere die ungenügende Wirksamkeit der Impfung mit dem Impfstamm Rubini (siehe Abschnitt Wirksamkeit) zu dieser Situation beigetragen.

Tabelle 2

**Geschätzte Häufigkeit klinischer Masern-, Mumps- und Röteln-Fälle in der Schweiz vor und nach Einführung des nationalen MMR-Impfprogramms 1987**

|          | 1980 <sup>a</sup> | 1990 <sup>b</sup> | 1995 <sup>c</sup> | 1996   | 1997 | 1998 | 1999   | 2000   | 2001   |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|--------|------|------|--------|--------|--------|
| Masern   | 33 000            | 2500              | 1400              | 2000   | 6400 | 2000 | 800    | 600    | 700    |
| Mumps    | 41 000            | 9000              | 50 800            | 12 800 | 5500 | 8000 | 17 100 | 28 100 | 10 000 |
| Röteln   | 44 000            | 4500              | 1800              | 2900   | 3600 | 1800 | 1400   | 1200   | 1200   |
| Konnatal | 4–5               | ?                 | 2                 | 1      | 0    | 0    | 1      | 0      | 0      |

<sup>a</sup> In den 80er Jahren wurde bereits geimpft, die Durchimpfung ist allerdings nicht bekannt. Die Fallzahlen wurden auf 73000 Geburten und anhand des vermuteten Manifestationsindex (Masern: 90%, Mumps: 70%, Röteln: 60%) und der geschätzten Durchimpfung (Masern: 50%, Mumps: 20%, Röteln: 0%) berechnet.

<sup>b</sup> Ab 1990 auf die Schweiz hochgerechnete Sentinella-Meldungen [29].

<sup>c</sup> Ab 1995 wurden konnatale Röteln durch die SPSU erfasst. 1995–2000 gab es in der Schweiz vier Fälle (zwei sichere Fälle, einen möglichen und einen fraglichen Fall) [32]. Die Rötelnimpfung ist seit 1973 für Mädchen am Schulende empfohlen.

**Röteln**

Die Rötelnimpfung ist seit 1973 für Mädchen am Schulende und seit 1981 für alle Kleinkinder empfohlen. In der Periode 1977–1986, als die Impfung bereits angewendet wurde, wurden aufgrund der medizinischen Statistik der Spitäler (VESKA, heute H+) und einer ergänzenden Umfrage bei den nicht an der Statistik teilnehmenden Spitälern 45 Fälle von kongenitalen Röteln (4–5/Jahr) eruiert; 1995–2000 waren es noch vier Fälle (0–1/Jahr). Der rückläufige Trend ist dem Impfprogramm zuzuschreiben. Subklinisch infizierte Erwachsene können Röteln in die Familie tragen und ungeimpfte Schwangere gefährden [36]. Im Jahr 2000 sind in der Schweiz etwa 1300 Personen an Röteln erkrankt. Die Zahl der in der Schweiz wegen Röteln vorgenommenen Abtreibungen ist nicht bekannt. Im Rahmen der 1999 neu eingeführten Meldepflicht wurde im ersten Jahr ein Fall einer Rötelninfektion in der Schwangerschaft, die zu einer Interruptio führte, gemeldet. Projiziert man die Ergebnisse epidemiologischer Erhebungen in England [167] auf die Schweiz, so ist vor Einführung der Impfung in der Schweiz von jährlich 25–35 Fällen kongenitaler Röteln und etwa 90 Schwangerschaftsabbrüchen wegen Rötelninfektionen auszugehen.

**Durchimpfung**

Tabelle 3

**Durchimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln, Schweiz 1991–98<sup>a</sup>**

|                          | Kleinkinder (2 J.) |        | Schulkinder (6–7 J.) |                   | Schulkinder (14–15 J.) |                   |
|--------------------------|--------------------|--------|----------------------|-------------------|------------------------|-------------------|
|                          | 1991               | 1998   | 1991                 | 1995 <sup>b</sup> | 1991                   | 1995 <sup>b</sup> |
| Geimpft                  | 80–83%             | 79–81% | 86%                  | 85%               | 81%                    | 82%               |
| Gründe für Impfabstinenz |                    |        |                      |                   |                        |                   |
| medizinische             |                    |        | 1%                   | 3%                | 2%                     | 2%                |
| Ablehnung                |                    |        | 8%                   | 10%               | 8%                     | 6%                |
| andere                   |                    |        | 5%                   | 2%                | 10%                    | 10%               |

<sup>a</sup> Mit mindestens einer Dosis, nach [37] und [38], Zahlen gerundet.

<sup>b</sup> Die Angaben beziehen sich auf sieben Kantone (BS, FR, GE, LU, SH, VS, ZG) und 10 473 befragte Personen. Nach 1995 sind die Angaben wegen zu geringer Beteiligung unzuverlässig.

Tabelle 4

**Prävalenz von IgG-Antikörpern gegen Masern, Mumps und Röteln bei Schweizer Neugeborenen, 1994–99<sup>a</sup>**

|        |     | 0–3 Mt. alt<br>(n=58) | 4–6 Mt. alt<br>(n=48) | 7–9 Mt. alt<br>(n=52) | 10–12 Mt. alt<br>(n=42) |
|--------|-----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------|
| Masern | 97% | 40%                   | 4%                    | 2%                    |                         |
| Mumps  | 62% | 2%                    | 2%                    | 0%                    |                         |
| Röteln | 91% | 42%                   | 10%                   | 12%                   |                         |

<sup>a</sup> Nach [48]. ELISA Grenztiter: Masern: <20 mIU/ml, Mumps: <2,5 Paul-Ehrlich-Einheiten/ml, Röteln: <16 IU/ml. Kinder von Müttern mit Geburtsort ausserhalb der Schweiz wurden ausgeschlossen.

Für die Schweiz fehlen regelmässig erhobene repräsentative Angaben. Aufgrund verschiedener Studien haben in der Schweiz um 80% der Kleinkinder, 85% der Erstklässler und 90% der Schulabgänger eine Masern-, Mumps- und Rötelnimpfung erhalten (Tabelle 3) [37–41 und BAG unveröffentlichte Daten]. Bei Achtklässlern (Alter 13–15 Jahre) in der Stadt Zürich erreichte die Durchimpfung mit einer Dosis 1995–96 sogar 95% [39]. Gesamtschweizerisch wird die für Masern-Elimination erforderliche Schwelle von  $\geq 95\%$  jedoch meist nicht oder zu spät, das heisst erst im Schulalter erreicht. Neben der anhaltenden Viruszirkulation besteht dann das Risiko, dass Erkrankungen in jüngere (<12 Monate) oder ältere Altersgruppen [11] verlagert werden.

**Impfakzeptanz**

Mehr als 80% der Eltern sind vom Wert der MMR-Impfung überzeugt, etwa 10% äussern Vorbehalte und um 1% wollen keine Impfung [42]. Masernimpfung findet etwas mehr Akzeptanz als Mumps- und Rötelnimpfung, vielleicht, weil Masern als gefährlicher gelten [38, 39, 43]. Mögliche Gründe für eine ablehnende Haltung sind die falsche Vorstellung, diese Kinderkrankheiten seien gutartig, die Angst vor Nebenwirkungen, Befürchtungen, dass die Anzahl und der frühe

Zeitpunkt der Impfungen zu einer Überlastung des noch unreifen Immunsystems führen würden und die Annahme, dass eine natürliche Erkrankung für die Entwicklung der Kinder wichtig sei [42–44].

**Seroprävalenz**

Die Impfung und die natürliche Infektion hinterlassen Antikörper. Von 649 Achtklässlern waren 1995–96 seropositiv: 92% auf Masern (Geimpfte: 94%, Ungeimpfte: 80%), 87% auf Mumps (Geimpfte: 89%, Ungeimpfte: 81%) und 84% auf Röteln (Geimpfte: 91%, Ungeimpfte: 70%) [39]. Die hohe Seroprävalenz bei Ungeimpften deutet auf anhaltende Zirkulation von Wildviren hin. In diagnostischen Serumproben wiesen 6–12-Jährige eine niedrige Röteln-Seroprävalenz auf [45]. Medizinstudenten wiesen vor einigen Jahren eine hohe Seroprävalenz auf; 0–7% waren empfänglich auf Masern, 4–14% auf Mumps, und 0–13% auf Röteln [41, 46]. In den 90er Jahren waren 6% der Frauen im gebärfähigen Alter auf Röteln empfänglich [47]. Neue, noch laufende Studien weisen auf eine signifikante Zunahme der Suszeptibilität bei jungen Erwachsenen, die weder geimpft noch durch die seltener gewordenen Krankheiten exponiert wurden, hin.

Schwangere übertragen Antikörper transplazentar. Dieser passive Schutz

geht Neugeborenen in den ersten 6–12 Lebensmonaten verloren [48,49]. Nach 6 Monaten sind  $\geq 90\%$  der Neugeborenen ungeschützt (Tabelle 4). Auch in einer Studie von 1991–92 waren 6–11 Monate alte Säuglinge nur noch in 6–16% seropositiv [45]. Auch gestillte Säuglinge verlieren diesen Leihschutz. Bei Frühgeburten ist die Schutzdauer auf 2–4 Monate verkürzt.

## Klinik

Die Klinik wird hier mit Blick auf die MMR-Impfung zusammengefasst. Angaben zur Häufigkeit von Komplikationen weisen zum Teil erhebliche Bandbreiten auf (Tabelle 7). Diese Schwankungen erklären sich durch unterschiedliche oder fehlende Definitionen (z.B. betreffend Konvulsion oder Seropositivität [50]), unvollständige Erfassung (z.B. Aborte, Hörschäden oder Todesfälle nach Enzephalitis oder Pneumonie) und unterschiedliche Denominatoren (Infizierte, ambulante Patienten oder Hospitalisierte).

## Masern

### Manifestation

Fast alle ( $\geq 90\%$ ) Infektionen sind apparent. Die Inkubationszeit beträgt 7–18 Tage. Masern sind charakterisiert durch Fieber ( $>38^\circ\text{C}$ ), Husten, Rhinitis, Konjunktivitis, ein makulopapulöses Exanthem und ein Enanthem [3,51]. Durchgemachte Masern hinterlassen lebenslange Immunität.

### Komplikationen

Im Jahr 1963 wurden in England 53 008 Masernpatienten nach Komplikationen befragt: 1% wurde hospitalisiert, die Häufigkeit schwerer Bronchitis oder Pneumonie betrug 38/1000, die der Enzephalitis 1/1000. Häufige Masern-Komplikationen sind Otitis media (bei 7–9%) und bakterielle Pneumonie (bei 1–6%), in Entwicklungsländern auch Diarrhöe. In der Schweiz erleiden etwa 15% der Masernpatienten eine Komplikation, ca. 2% werden hospitalisiert und bei 0,1% tritt eine Enzephalitis auf. Beim Ausbruch in den Niederlanden 1999 hatten von 2961 Patienten 196 (6,6%) eine Otitis media, 156 (5,3%) eine

Pneumonie und 68 (2,2%) wurden hospitalisiert [20]. Das mediane Alter der Patienten betrug 6 Jahre. In einer Nachbefragung von 162 Patienten mit bestätigten Masern oder Masernverdacht betrug die Komplikationsrate insgesamt 25% [52]. Auch nach Masern kann eine idiopathische thrombozytopenische Purpura auftreten.

Kinder mit Immunschwäche und schwangere Frauen haben ein erhöhtes Risiko von Komplikationen. Masern in der Schwangerschaft scheinen das Risiko von Spontanaborten, vorzeitigen Wehen und niedrigem Geburtsgewicht zu erhöhen [2,53].

Die genaue Häufigkeit der Masernenzephalitis ist umstritten. Diese Komplikation ist in Ländern mit hoher Impfakzeptanz mittlerweile selten und neue Angaben fehlen. Surveillance-Daten aus der Vorimpfära belegen eine Häufigkeit von 0,05–0,3% [2,3,6]. In Helsinki wurden die bei hospitalisierten, 1 Monat bis 16 Jahre alten Kindern 1968–1987 diagnostizierten Enzephalitiden ausgewertet [54]. Die Studie erfasste in 15 Jahren 46 Masern-Enzephalitiden auf 225 000 Masernfälle, was einer Häufigkeit von 1/5000 entspricht. Vor Beginn des nationalen Impfprogramms 1982 waren die häufigsten Enzephalitiserreger Mumps-, Masern-, Varicella-Zoster-Virus (VZV) und *Mycoplasma pneumoniae*, nach 1982 waren es VZV, Enteroviren und *Mycoplasma pneumoniae*. Im Masernausbruch in den Niederlanden wurden fünf (0,2%) von 2961 Patienten wegen Enzephalitis hospitalisiert [20]. In einer älteren Studie waren ein Drittel der Kinder, die eine Masernenzephalitis überlebten, bleibend behindert [55]. Die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) ist eine seltene tödlich verlaufende Spätfolge von Masern (ca. 1:100 000) [56–58].

### Letalität

Von den 1963 in England durch eine Umfrage erfassten Masernpatienten starben 12 von 53 008 (22/100 000) [59]. Beim Ausbruch in den Niederlanden starben drei von 2961 Patienten: zwei Kleinkinder und ein Jugendlicher [20]. Beim Ausbruch in Rumänien 1996–98 mit 32 915 Fällen war die Letalität bei Ungeimpften knapp 0,1%, bei Einmalgeimpften 0,05%, bei Zweimalgeimpften 0% [60]. Die Masernletalität ist bei Kleinkindern und Erwachsenen höher als bei Schulkindern und Adoleszenten, und in Entwicklungsländern höher als in Industrieländern.

Je nachdem, ob prospektiv, retrospektiv oder bei Ausbrüchen untersucht wird, kann die mediane Letalität 2,5%, 0,1% oder 3,7% betragen [61]. Die WHO bezifferte die globale Masernletalität 1998 auf 3% [8]. Etwa 60% der Todesfälle gehen auf das Konto bakterieller Pneumonien.

## Diagnostik

Die klinische Diagnose des sporadischen Falls ist unzuverlässig [25, 62]. Neben Masern- und Rötelnviren können Epstein-Barr-Viren (Mononukleose), diverse Enteroviren, Herpesviren (Exanthema subitum) und Parvoviren (Erythema infectiosum), HIV,  $\beta$ -hämolytische Streptokokken (Scharlach) und Medikamente (Penicilline, Cephalosporine, Sulfonamide) Exantheme verursachen [2, 3, 51]. Zur Bestätigung der Diagnose sind Laboruntersuchungen nötig. Bei Masernverdacht sind schon beim ersten Arztbesuch virologische oder serologische Tests angezeigt. Für den Virusnachweis sind Urin oder ein Abstrich von der Mundschleimhaut geeignet. Virusisolation erlaubt falls notwendig durch Sequenzierung die Unterscheidung von Wild- und Impfviren [63].

## Mumps

### Manifestation

15–30% aller Infektionen sind inapparent. Die Inkubationszeit beträgt 14–21 Tage. Mumps ist charakterisiert durch mono- oder bilaterale Schwellung der Speicheldrüsen, meist der Parotis [3,51].

### Komplikationen

Komplikationen kommen auch nach inapparenter Infektion vor [64]. Mumps-Orchitis kann  $\frac{1}{3}$  aller postpubertär erkrankten Männer betreffen. Bei einem Ausbruch auf St. Lawrence Island hatten 25% der männlichen Personen aller Altersgruppen (52/205) eine Orchitis; bei  $>15$  Jahre alten Männern stieg der Prozentsatz auf 38% [64]. Aseptische Meningitis betrifft 5–15% der Mumpspatienten und ist häufiger bei Männern als bei Frauen [65,66]. Oft tritt sie auch ohne Parotitis auf. Meningeale Zeichen sind noch häufiger: bei einem Mumpsausbruch unter Teenagern in Südengland 1996 gaben vier von 30 (13%) Erkrankten starke Kopfschmerzen oder Nackensteifigkeit an [67]. In Kanada in den 80er Jahren wurde bei 4% der



Mumpspatienten eine Pankreatitis diagnostiziert [68]. Für transitorische Hörstörungen wird eine Häufigkeit von 4–6% angegeben. Viel seltener ist die Mumps-Enzephalitis. Die Bedeutung permanenter Hörschäden nach Mumps und die Stellung der Mumps-Pankreatitis bei Diabetes sind noch unklar. Infertilität nach Mumps wird häufig gefürchtet; das Risiko ist allerdings nicht überzeugend nachgewiesen.

**Diagnostik**

Die klinische Diagnose kann im Einzelfall schwierig sein [25], besonders bei isolierter Pankreatitis, Orchitis oder Oophoritis. Neben serologischen Tests ist der Virusnachweis aus Speichel, Blut oder Liquor möglich [67].

**Röteln**

**Manifestation**

25–50% aller Infektionen sind inapparent. Die Inkubationszeit beträgt 14–23 Tage. Röteln beim Erwachsenen sind eine meist milde, fieberhafte Krankheit mit oder ohne Exanthem [51]. Kongenitale Röteln sind charakterisiert durch sensorische, kardiale, neurologische und andere Defekte [3]. Durchgemachte Röteln hinterlassen meist eine lebenslange Immunität. Einzelfälle von kongenitalen Röteln sind sowohl nach früherer natürlicher Rötelninfektion wie auch bei Geimpften beschrieben.

**Komplikationen**

Um 30% der Frauen mit Röteln haben akute Arthralgie oder Arthritis. Viel seltener sind Spontanaborte, fetale Embryopathie und kongenitale Röteln. In England wurden 1976–78 966 Frauen mit in der Schwangerschaft erworbener, bestätigter Rötelninfektion nach-

kontrolliert; 4% hatten Spontanaborte, 54% hatten therapeutische Aborte, 2% hatten Totgeburten und 43% von 269 Neugeborenen hatten einen kongenitalen Rötelninfekt [69]. In England wurde die Häufigkeit kongenitaler Röteln vor Einführung der Impfung auf 200–300 Fälle pro Jahr geschätzt. Zusätzlich waren jährlich etwa 740 Schwangerschaftsabbrüche auf Rötelninfektionen zurückzuführen [167]. Auf die Schweiz bezogen ergäbe dies jährlich etwa 25–35 Fälle kongenitaler Röteln und 90 Schwangerschaftsabbrüche. Die idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) nach Röteln hat eine Häufigkeit von 1:3000 [2, 137, 138].

**Diagnostik**

Rötelninfektionen müssen laborbestätigt werden, besonders Röteln in der Schwangerschaft und bei Neugeborenen.

**Impfung**

**Impfstoffe**

**Produkte**

In der Schweiz sind Mitte 2003 sechs empfohlene Produkte zugelassen: vier monovalente und zwei trivalente [72, 73]. Die Verfügbarkeit der monovalenten Impfstoffe ist stark eingeschränkt. Alle Produkte enthalten attenuierte Lebendviren (Tabelle 5). Sechs Produkte enthalten Neomycin, fünf Gelatine. Die verwendeten Masern-Impfviren (Edmonston-Enders, Edmonston-Zagreb und Schwarz) sind miteinander verwandt und von Wildviren unterscheidbar [63]. Die verwendeten Impfviren werden auf humanen oder

aviären Zelllinien gezüchtet. In auf Hühnerzellen gezüchteten Impfstoffen sind durch hochsensitive Methoden defekte aviäre, endogene Retroviren und das aviäre Leukosevirus nachgewiesen worden. Nach heutigem Wissensstand sind solche Viren nicht auf Impflinge übertragbar [74–76]. Trivalente (MMR) Produkte sind die Impfstoffe der ersten Wahl. Die Immunogenität der beiden in der Tabelle aufgeführten MMR-Impfstoffe ist vergleichbar [77].

**Kühlkette**

Alle Produkte sind thermolabil und müssen bei +2 bis +8°C transportiert und gelagert werden. Zu Lagerung und Haltbarkeit sind die Angaben der Hersteller zu beachten.

**Kosten**

Der Publikumspreis der Kombinationspräparate liegt bei 45–47 Franken. Die Krankenversicherer übernehmen nach Krankenpflege-Leistungsverordnung (KLV, Artikel 12 Buchstabe f) die Kosten für zwei MMR-Impfdosen [78].

**Wirksamkeit**

**Masernimpfung**

Bei Immunkompetenten ist die Schutzwirkung einer Impfdosis >90%. Neuere Angaben zur Wirksamkeit wurden bei Ausbrüchen gewonnen: in Luxemburg betrug die Schutzwirkung 95% [79]; in Rumänien betrug sie nach einer Dosis 89%, nach zwei Dosen 96% [60]; in Colorado (USA) war sie nach einer Dosis 92%, nach zwei Dosen 100% [80]. In Kanada können zwei MMR-Dosen wahlweise mit 12 und 18 Monaten oder mit 12–15 Monaten und 4–6 Jahren verabreicht werden. In

Tabelle 5

**In der Schweiz zugelassene und im Rahmen des Nationalen Impfprogramms empfohlene Impfstoffe gegen Masern, Mumps und Röteln (Juni 2003)**

| Virus  | Produkt                  | Impfstamm               | Zellkultur  | Begleitstoffe <sup>a</sup> | auf SL <sup>b</sup> |
|--------|--------------------------|-------------------------|-------------|----------------------------|---------------------|
| Masern | Attenuvax <sup>®c</sup>  | Edmonston-Enders (EE)   | aviär       | N G HA                     | ja                  |
|        | Moraten <sup>®c</sup>    | Edmonston-Zagreb (EZ)   | human       | G LA                       | nein                |
| Mumps  | Mumpsvax <sup>®c</sup>   | Jeryl-Lynn (JL)         | aviär       | N G HA                     | ja                  |
| Röteln | Meruvax II <sup>®c</sup> | Wistar-RA 27/3 (RA)     | human       | N G HA                     | ja                  |
| MMR    | M-M-R II <sup>®</sup>    | EE + JL + RA            | aviär-human | N G HA                     | ja                  |
|        | Priorix <sup>®</sup>     | Schwarz + RIT-4385 + RA | aviär-human | N HA                       | ja                  |

<sup>a</sup> G = Gelatine (unverändert oder modifiziert), HA = Human-Albumin, LA = Lact-Albumin, N = Neomycin.

<sup>b</sup> Spezialitätenliste des Bundesamtes für Sozialversicherungen.

<sup>c</sup> Zurzeit nicht verfügbar (Zukunft?).

Ontario (Kanada) wurden 1990–96 5542 Masernfälle und 16 587 Kontrollen verglichen. Die beste Schutzwirkung konnte durch zwei nach dem 12. Lebensmonat verabreichte Dosen erreicht werden [81]. Einen noch besseren Schutz erzielten drei Dosen [82]. Zur Elimination der Masern ist eine hohe Durchimpfung mit zwei Dosen notwendig [10, 23, 25].

Der Schutz ist ab der 2. Woche nach Impfung voll wirksam [83]. Nach einer Studie aus den 70er Jahren hält die Schutzwirkung über viele Jahre an: nach 0–4, 5–9 und 10–14 Jahren machten 1% (2/187), 2% (11/661) beziehungsweise 3% (8/308) der Geimpften Masern durch (Ungeimpfte wurden nicht untersucht) [84]. Bei einem Ausbruch in Arkansas (USA) von 1986 war die Wirksamkeit einer Masernimpfung im Alter von  $\geq 12$  Monaten 92%; 0–4, 5–9, 10–14 und 15–19 Jahre nach Impfung war die Masern-Attackrate 0%, 1%, 5% und 10% [85].

### Mumpsimpfung

Eine Dosis des Jeryl-Lynn Impfstoffs ergab in den 60er Jahren eine Schutzwirkung von 95% (bei Nachkontrollen bis 20 Monate nach Impfung) [86]. Der gleiche Impfstoff erreichte bei Ausbrüchen in den USA Schutzwirkungen von 75–91% [66]. Ausbrüche unter religiösen Gemeinschaften in London, New York, Israel und Russland zeigen, dass Einmaldosen keinen lebenslangen Schutz verleihen [87]. Zum nachhaltigen Schutz vor Mumps sind zwei Impfdosen empfohlen [25]. Zahlreiche in den letzten Jahren durchgeführte Studien zur Wirksamkeit der Mumpsimpfung ergaben ohne Ausnahme eine ungenügende Wirksamkeit des Rubini-Impfstammes [88–99]. Die WHO hat denn auch im Jahr 2001 die Empfehlung herausgegeben, den Rubini-stamm in nationalen Impfprogrammen nicht mehr zu verwenden [65]. Die SKIF und das BAG schlossen sich dieser Empfehlung an [73].

### Rötelnimpfung

Die experimentelle Infektion von 28 Freiwilligen 12 Monate nach Impfung ergab eine Schutzwirkung von 93% [100]. Bei einer Epidemie in Taiwan wurde eine Wirksamkeit von 94–97% ermittelt [101], bei einer Epidemie in Maine (USA) 8 Jahre nach Impfung eine solche von 90% [102]. In einer Primarschule in Frankreich erreichte

die Impfung je nach Falldefinition eine Schutzwirkung von 95–100% [103].

### Immunogenität

Nicht alle Antikörper korrelieren mit Schutz, und ihre Bedeutung ist nicht immer klar (zum Beispiel postexpositioneller Titeranstieg bei Personen, die vor Krankheit geschützt sind [104]). Vermutlich reaktivieren Exposition oder Boosterimpfungen B-Lymphozyten, die Antikörper produzieren, und T-Lymphozyten, die virusinfizierte Zellen eliminieren. Immunogenitätsstudien sind auch wegen unterschiedlicher serologischer Methoden und Cutoffs mit Vorsicht zu interpretieren. Inwieweit eine Exposition durch MMR-Wildviren zur Reaktivierung der Immunität, respektive zum Aufrechterhalten von nachweisbaren Antikörpern beiträgt, ist noch nicht bekannt.

### Masernimpfung

Neutralisierende Antikörper korrelieren mit Schutz [104–106]. Bei einer Epidemie in Taiwan wurde festgestellt, dass neutralisierende Antikörper sowohl vor Erkrankung ( $>500$  mIU/ml) als auch vor Re-Infektion ( $>1000$  mIU/ml) schützen [105].

Die Serokonversionsrate beträgt nach Erstimpfung im Alter von 9 Monaten um 85%, mit 12 Monaten um 95% und mit 15–18 Monaten um 98–100% [106–108]. Die Impfung mit attenuierten Viren erzeugt niedrigere Antikörper-Titer als eine natürliche Infektion. Antikörper sind in der 2. Woche nach Impfung nachweisbar, früher als nach natürlicher Infektion. Maximale Titer werden nach 1 Monat erreicht [6]. Ohne Re-Exposition fallen die Titer im Lauf der Zeit allmählich ab [109, 110]. Die Halbwertszeit der Antikörpertiter beträgt 2–12 Jahre [111, 112]. Vier bis 11 Jahre nach Impfung waren noch 81% von 1490 Kindern seropositiv [113], 12 Jahre nach Impfung in einer anderen Studie noch 99% von 193 Kindern [109]. Sechs Jahre nach Zweitimpfung hatten alle 40 Teilnehmer messbare neutralisierende Antikörper, aber teilweise niedrige Titer [110].

### Mumpsimpfung

Zelluläre Immunität scheint von Bedeutung. Auch neutralisierende Antikörper korrelieren nicht regelmässig mit Schutz [115]. Ein Schwellenwert für protektive Immunität ist nicht bekannt.

Nach Impfung mit den Impfstämmen Jeryl-Lynn und Urabe serokonvertieren 83–100% der Geimpften [86, 107, 108, 116]. Rubiniviren sind weniger immunogen als Jeryl-Lynn-Viren [66, 77,

117]. Die Antikörpertiter fallen mit der Zeit ab. In Finnland fiel der Anteil Personen mit nachweisbaren Antikörpern in 4 Jahren auf 76%; nach einer zweiten Dosis und weiteren 5 Jahren betrug der Anteil 86% [116]. In Schweden wiesen 12 Jahre nach dokumentierter Impfung noch 73% von 229

Kindern neutralisierende Antikörper auf [118].

### Rötelnimpfung

Der Anteil der Serokonversionen nach Impfung ist 95–100% [107, 108, 119]. Die Beurteilung des Schutzes vor Röteln anhand von Antikörpern ist schwierig, besonders wenn niedrige Titer vorliegen [120–124]. Immerhin scheinen Titer von  $\geq 15$  IU/ml im ELISA oder EIA Schutz anzuzeigen. In Finnland wurde die Antikörperkinetik nach Impfung mit RA27/3-Impfviren (Tabelle 5) mittels EIA verfolgt. Fünfzehn Jahre nach Erstimpfung (im Alter von 14–18 Monaten) und 11 Jahre nach Wiederholungsimpfung (mit 6 Jahren) hatten noch 69% Titer  $\geq 15$  IU/ml [119]. Auch andere Studien weisen darauf hin, dass die Immunantwort viele Jahre lang anhält [120, 125, 126].

### Impfversager

Primäre Impfversager entwickeln nach Anwendung eines wirksamen Produkts keine messbare Immunantwort. Sekundäre Impfversager erkranken trotz messbarer initialer Immunantwort. Fehlen Angaben über die Kühlkette und die verwendete Charge, bleibt bei Primärversagern unklar, ob eine Immunantwort ausbleibt, weil der Geimpfte nicht auf das Impfantigen reagierte, oder die verwendete Charge überaltert oder temperaturschädigt war.

Nach einer Impfdosis ab Alter 12 Monate ist der Anteil der Primärversager auf 1% bis maximal 10% zu veranschlagen [3, 127]. Viele Primärversager (Hypo-responder) reagieren auf eine zweite, nach einem Mindestabstand von 4 Wochen verabreichte Dosis, mit einer adäquaten Immunantwort. Nach Wiederholungsimpfung ist der Anteil der Primärversager  $<2\%$  [113].

Tabelle 6

**Übersicht über die Häufigkeit von Komplikationen nach natürlicher Infektion und von unerwünschten Impferscheinungen (UIE) nach Impfung<sup>a</sup>**

|        | <b>Erscheinung</b>              | <b>Nach Infektion</b><br>(pro 10 <sup>6</sup> Erkrankte <sup>b</sup> ) | <b>Quelle</b> | <b>Nach Impfung</b><br>(pro 10 <sup>6</sup> Geimpfte <sup>c</sup> ) | <b>Quelle</b>                 |
|--------|---------------------------------|--|---------------|---|-------------------------------|
| MMR    | Anaphylaxie                     | *  |               | 1–10  | [131, 132]                    |
|        | Konvulsionen                    | 5000–7000  |               | 3–385   | [133–136]                     |
|        | Thrombopenie/ITP                | 330  |               | 31–34   | [137, 138]                    |
| Masern | Otitis media                    | 70000–90000  |               | *   |                               |
|        | Pneumonie                       | 10000–60000  |               | *   |                               |
|        | Enzephalitis                    | 200–2000   | [20, 54, 59]  | 0,6–1,6 (4,7 <sup>e</sup> )   | [131, 135, 139]               |
|        | Tod                             | 220–1000   | [20, 59, 60]  | Einzelfälle   | [132]                         |
| Mumps  | Aseptische Meningitis           | 50000–100000   |               | 8–100 (Urabe)<br>0–1 (Jeryl-Lynn)                                   | [136, 140]<br>[141, 174, 175] |
|        | Sensorische Hörstörung          | 50–50000   |               | *   |                               |
|        | Mumpsorchieitis (♂)             | 250000   | [64]          | *   |                               |
|        | Pankreatitis                    | 40000  | [68]          | *   |                               |
|        | Enzephalitis                    | 250  |               | 0,3   | [135]                         |
| Röteln | Arthralgie/Arthritis (♀)        | 300000–520000  | [135]         | 150000  | [135]                         |
|        | Kongenitale Röteln <sup>d</sup> | 76–3200–10200  | [7, 70, 71]   | 0   | [7]                           |
|        | Abort                           | 1800   | [7]           | *   |                               |
|        | Taubheit                        | 880  | [7]           | *   |                               |
|        | Enzephalitis                    | 40–160   | [7]           | *   |                               |

<sup>a</sup> Nach [2, 3, 6, 132], sofern keine Referenzen angegeben sind.

<sup>b</sup> Denominator ist die (geschätzte) Zahl der Erkrankten in der Allgemeinbevölkerung.

<sup>c</sup> Denominator ist die geschätzte Zahl der Geimpften. Bei Eindosis-Programmen entspricht die Zahl der Geimpften in etwa der Zahl der verwendeten Impfdosen.

<sup>d</sup> Bei kongenitalen Röteln ist der Denominator Neugeborene.

<sup>e</sup> Leningrad-Stamm.

\* = keine Daten.

Tabelle 7

**Meldungen von unerwünschten Impferscheinungen (UIE)\* in Zusammenhang mit der MMR-Impfung (BAG und SANZ), 1991–2001**

| <b>Erscheinung</b>             | <b>MMR-Impfung</b> |                                     |              |
|--------------------------------|--------------------|-------------------------------------|--------------|
|                                | <b>allein</b>      | <b>kombiniert mit anderen Impf.</b> | <b>Total</b> |
| Neurologische                  | 12                 | 4                                   | 16           |
| Meningitis                     | 3                  | 0                                   | 3            |
| Enzephalitis                   | 1                  | 1                                   | 2            |
| Guillain-Barré-Syndrom         | 2                  | 1                                   | 3            |
| Andere                         | 6                  | 2                                   | 8            |
| Allergische                    | 10                 | 9                                   | 19           |
| Urtikaria                      | 7                  | 6                                   | 13           |
| Anaphylaktische Reaktion       | 0                  | 2                                   | 2            |
| Bronchospasmus                 | 2                  | 1                                   | 3            |
| Quincke-Ödem                   | 1                  | 0                                   | 1            |
| Entzündliche/infektiöse        | 18                 | 16                                  | 34           |
| Fieber +/- Exanthem            | 12                 | 10                                  | 22           |
| Parotitis                      | 4                  | 1                                   | 5            |
| Idiopathische Thrombozytopenie | 1                  | 1                                   | 2            |
| Haarverlust                    | 1                  | 0                                   | 1            |
| Andere                         | 0                  | 4                                   | 4            |
| Ausgeprägte Lokalreaktionen    | 4                  | 4                                   | 8            |
| <b>Total</b>                   | <b>44</b>          | <b>33</b>                           | <b>77</b>    |

\* unabhängig, ob ein kausaler Zusammenhang besteht oder nicht.

Tabelle 8  
**Arztbesuche 30 Tage vor und 30 Tage nach zweiter MMR-Dosis mit 4–6 oder 10–12 Jahren<sup>a</sup>**

|  | Alter 4–6 Jahre  |          | Alter 10–12 Jahre |          |
|--|------------------|----------|-------------------|----------|
|  | vor MMR          | nach MMR | vor MMR           | nach MMR |
| Besuche/1000 Personen-Monate                       | 5,6              | 3,6      | 2,1               | 3,8      |
| Odds ratio vorher/nachher (95%-Konfidenzintervall) | 0,64 (0,40–1,01) |          | 1,45 (1,00–2,10)  |          |

<sup>a</sup> In vier Modell-HMOs der USA mit sechs Millionen Versicherten. Besuche wegen Exanthem, Gelenkschmerz, Konvulsionen, Fieber, Lymphadenopathie, Malaise, Ödem, neurologischen und muskuloskeletalen Beschwerden. Nach [141].

### Unerwünschte Impferscheinungen (UIE)

Tabelle 6 gibt eine Übersicht über die Häufigkeit von Komplikationen nach natürlicher Infektion und von unerwünschten Impferscheinungen (UIE) nach MMR-Impfung.

In der Schweiz wurden von 1991 bis 2001 77 Meldungen von UIE erfasst: 44 nach MMR allein, 33 nach MMR in Kombination mit andern Impfungen. Die in Zusammenhang mit der MMR-Impfung ans BAG und die Schweizerische Arzneimittel-Nebenwirkungszentrale (SANZ) gemeldeten UIE sind, ohne Beurteilung der Kausalität, in Tabelle 7 zusammengestellt. Im gleichen Zeitraum wurden drei UIE nach Rötelnimpfung registriert. Es handelte sich um zwei Fälle von Arthritis und um eine allergische Reaktion. Es sind keine Meldungen über psychische Störungen (z.B. Autismus) eingegangen. Im genannten Zeitraum wurden in der Schweiz etwa 1,1 Millionen Dosen MMR-Impfstoff vertrieben.

### Kausalität

Nicht jede postvaksinale Erscheinung ist kausal mit einer Impfung verknüpft; Ereignisse können zufällig aufeinander treffen. Kausalität wird anhand von fünf Kriterien bewertet [128]:

- Konsistenz, d.h. Replizierbarkeit durch verschiedene Beobachter an verschiedenen Orten;
- Ausmass des Zusammenhangs und, nach Möglichkeit, auch Dosis-Abhängigkeit;
- Spezifität, d.h. es wird möglichst nur ein Produkt verdächtigt;
- zeitlicher Zusammenhang
- biologische Plausibilität, d.h. zellbiologische, tierexperimentelle oder andere Erklärbarkeit.

In einer überkreuzten, plazebokontrollierten Doppelblindstudie an 581 Zwillingspaaren in Finnland wurden angeblich mit der MMR-Impfung assoziierte UIE genau untersucht [129,130]. Kausal assoziierte UIE hatten eine Häufigkeit von nur 6%. Am deutlichsten impfassoziiert war Fieber >38,5° C. UIE wie Diarrhöe kamen mit MMR-Impfung und Plazebo gleich oft vor, Nausea

war nach Plazebo häufiger als nach MMR-Impfung.

### Risikofaktoren

UIE begünstigende Faktoren sind Alter und Geschlecht.

#### Alter

In den USA wurden bei 4–6-Jährigen und 10–12-Jährigen die Arztbesuche 30 Tage vor bis 30 Tage nach einer zweiten MMR-Dosis verglichen (Tabelle 8). Schon vor der Impfung fanden Besuche wegen Beschwerden wie Fieber und Exanthemen statt. Besuche nach der Impfung waren in beiden Gruppen etwa gleich häufig, aber wegen der höheren Häufigkeit vor der Impfung bei den 4–6-Jährigen schlossen die Autoren auf bessere Verträglichkeit in dieser Altersgruppe.

#### Geschlecht

Nach Röteln und Rötelnimpfung sind besonders Frauen (aber nicht Kleinkinder) von Arthralgie und Arthritis betroffen.

### Lokalreaktionen

Schmerz, Rötung, Schwellung und regionale Lymphadenopathie kommen vor. Diese Lokalreaktionen heilen meist in Tagen spontan ab.

### Allergien

Auslöser können die Impfantigene, (modifizierte) Gelatine [143,144] oder Neomycin sein (Tabelle 5). Hühnereweiss ist dagegen von geringer Bedeutung [144,145]. Lokale Allergien manifestieren sich als Pruritus, Flecken oder Urtikaria um die Injektions-

stelle. In dieser Art äussert sich 48–96 Stunden postvazinal die lokale Neomycinallergie (die nicht als Kontraindikation gilt) [2]. Systemische Allergien sind selten (Tabelle 6) und reichen von generalisierter Urtikaria bis zum anaphylaktischen Schock.

### Fieber

In der finnischen Zwillingsstudie erreichte Fieber >38,5 °C nach MMR-Impfung an den Tagen 7–12 eine Inzidenz von 3,5/100/Tag, nach Placebo eine solche von 1,1/100/Tag [130]. Am deutlichsten war die Differenz zwischen MMR und Placebo (3,9%) an den Tagen 9–10 nach Impfung. Hingegen bestand keine Differenz an den Tagen 1–6 und 13–21. Die meisten Fieber waren mild und von kurzer Dauer.

*Fieberkrämpfe* nach MMR-Impfung kommen vor. In einer grossen Health Maintenance Organisation in den USA hatten mit MMR Geimpfte ein knapp dreifach höheres Risiko von Fieberkrämpfen als Nichtgeimpfte. Die Fieberkrämpfe traten meist 8–14 Tage nach Impfung auf, hatten eine Häufigkeit von 25–34/100 000 geimpfte Kinder, blieben jedoch folgenlos; das Risiko und die Häufigkeit der nicht febrilen Krampfanfälle waren bei Geimpften und Ungeimpften gleich [133]. In Australien wurden im nationalen Kontrollprogramm auf 1,7 Millionen verabreichte MMR-Impfdosen 21 Krämpfe mit Synkope (14/106) registriert [134]. Fieberkrämpfe erhöhen das Risiko späterer epileptischer oder anderer neurologischer Leiden somit nicht [2]. Antipyretica können Fieberkrämpfe verhindern, wenn sie prophylaktisch verabreicht werden [2]. Fieber kann plötzlich auftreten, und Krämpfe können schon bei geringgradig erhöhten Temperaturen beginnen. Bei Kindern mit Krampfleiden in der Vorgeschichte ist Prophylaxe mit Paracetamol empfohlen.

Tabelle 9

**Häufigkeit von UIE nach Impfung seronegativer Frauen in der Postpartalzeit mit Rötelnimpfviren (RA 27/3) oder Placebo (NaCl), Kanada 1989-92<sup>a</sup>**

| Beschwerden                                 | RA 27/3<br>(n=268) | NaCl<br>(n=275) | Relatives Risiko<br>(95% Vertrauensintervall) |
|---|--------------------|-----------------|---|
| Exanthem                                    | 25%                | 11%             | 2,6 (1,6–4,2)                                 |
| Zervikale Lymphadenopathie                  | 19%                | 10%             | 2,2 (1,3–3,8)                                 |
| Myalgien                                    | 21%                | 16%             | 1,4 (0,9–2,1)                                 |
| Parästhesien                                | 7%                 | 7%              | 1,1 (0,6–2,1)                                 |
| Arthralgie oder Arthritis akut <sup>b</sup> | 30%                | 20%             | 1,7 (1,2–2,6)                                 |
| persistierend                               | 22%                | 15%             | 1,6 (1,0–2,5)                                 |

<sup>a</sup> Nach [157]. Beschwerden erfasst durch Hausbesuch im Monat 1, telefonische Nachfrage in den Monaten 3, 6 und 9, Schlussuntersuchung im Monat 12.

<sup>b</sup> Akute Arthralgie bei 21% (RA 27/3) bzw. 16% (NaCl), definiert durch Schmerz. Akute Arthritis bei 9% bzw. 4%, definiert durch Schmerz plus Schwellung, Rötung, Hitze, eingeschränkte Bewegung oder Erguss.

**UIE nach Masernimpfung**

Impfmasern treten bei etwa 2% der Geimpften auf [135]. Fälle von Enzephalitis wurden beschrieben. Sie tritt 5–15 Tage nach Impfung in Erscheinung und beginnt in erster Linie mit Bewusstseinsstörung. In der Literatur wird die Häufigkeit mit ca. 1–5/106 angegeben [131,135,139,146]. Ein kausaler Zusammenhang konnte allerdings nie nachgewiesen werden, obwohl eine biologische Plausibilität gegeben ist (erhöhtes Enzephalitisrisiko nach Masern durch Wildviren) [174,175]. Morbus Crohn, Autismus oder Guillain-Barré-Syndrom sind mit Masern und Masernimpfung in Verbindung gebracht worden. Aufwändige Untersuchungen haben diese Berichte nicht bestätigt [144, 147–152, 176]. Nach jetzigem Stand des Wissens sind die genannten Krankheiten nicht kausal mit der MMR-Impfung verknüpft. Die grossen Anwenderzahlen (>300 Millionen Impfdosen in den USA [65]) weisen auf die Sicherheit der MMR-Impfung hin und machen die Entdeckung neuer UIE wenig wahrscheinlich.

**UIE nach Mumpsimpfung**

Impfparotitis tritt bei 0,1% der Geimpften auf. Aseptische Meningitis nach Urabevirus hatte eine Häufigkeit um 100/106 [136]. Dank guter Surveillance wurde diese UIE rasch entdeckt und das Produkt aus dem Handel gezogen [154, 155]. Nach Impfung mit dem Jeryl-Lynn-Impfstamm ist eine Meningitis äusserst selten [141, 174, 175].

**UIE nach Rötelnimpfung**

Impfröteln treten 7–42 Tage nach Impfung bei bis 15% der Geimpften im Erwachsenenalter auf. Bis zu 25% der jungen Frauen geben postvaksinale

Arthralgien an und bis zu 15% haben Zeichen einer Arthritis [7,135,156]. In einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie erhielten seronegative Frauen postpartal Röteln-Impfvirus oder Placebo. Akute Arthropathien waren bei Geimpften um 5–10% häufiger als bei Placebo (Tabelle 9) [157]. Bei Kindern sind dagegen Gelenkbeschwerden selten.

Die Gelenkbeschwerden klingen in der Regel in 2 Wochen ab. Chronifizierung ist nicht zu befürchten [7]. Thrombozytopenie nach natürlichen Röteln hat eine Häufigkeit von 330/Million Erkrankte [156]. Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP) tritt meist 7–30 Tage nach Impfung auf. Sie hat eine Häufigkeit von 34–45/Million Geimpfte [136, 137]. ITP kann monatelang dauern und Behandlung mit Kortikosteroiden und Immunglobulinen erfordern [138].

**Abklärung von UIE**

UIE sind differentialdiagnostisch abzuklären. Bei schwereren Komplikationen (z.B. Meningitis, Arthritis) muss die Virusisolation versucht werden. Bei allgemein entzündlichen Reaktionen sind die entsprechenden Immunparameter (z.B. Rheumafaktoren) zu bestimmen. Allergien sind fachärztlich abklären zu lassen.

**Therapie von UIE**

Jeder Impfling soll auf Sofortreaktionen beobachtet werden. Der Impfarzt muss die Notausrüstung griffbereit haben [158]. Anaphylaxie ist dem Patienten klar mitzuteilen und in den Impfdokumenten festzuhalten. Die Therapie der UIE richtet sich nach der Pathophysiologie. Die meisten UIE heilen spontan und vollständig aus.

**Schadenersatz**

Für Schäden, die durch empfohlene Impfungen entstanden und anderweitig nicht gedeckt sind, leisten die Kantone Entschädigung (Epidemiengesetz Artikel 23, lit 3) [159].

**Meldepflicht**

Gesundheitliche Störungen gelten als UIE, wenn

- ein zeitlicher Zusammenhang mit einer Impfung besteht (im allgemeinen 4 bis 8 Wochen),
- die Erscheinung hauptsächlich Anlass für den Arztbesuch ist,
- die Erscheinung keine eindeutige andere Ursache hat.

Ärzte müssen vermutete schwerwiegende oder bisher nicht bekannte UIE und vermutete Produktmängel melden. Todesfälle und lebensbedrohliche UIE sind unverzüglich zu melden [30, 31, 160]. Meldepflichtig sind u.a. ausgeprägte Lokalreaktionen, hohes Fieber, allergische Erscheinungen, Organerkrankungen wie Arthritis, Laborbefunde wie Thrombopenie, Hospitalisationen und bleibende Schäden. Meldungen nehmen die Abteilungen für klinische Pharmakologie und Toxikologie der fünf Universitätsspitäler Basel, Bern, Genf, Lausanne und Zürich und das regionale Pharmacovigilance-Zentrum Lugano entgegen, dringliche Meldungen auch die Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut<sup>1</sup>) (Adressen im Anhang) [161].

**Risikovergleiche**

Wahrscheinlichkeiten sind bevölkerungsbezogen. Einem Impfwilligen kann nicht vorhergesagt werden, ob ein Ereignis für ihn zutrifft oder nicht. Ver-

<sup>1</sup> Aus dem Zusammenschluss der Interkantonalen Kontrollstelle für Heilmittel (IKS) und der Facheinheit Heilmittel des BAG im Januar 2002 entstanden.

gleiche erleichtern die Risikowahrnehmung. Das Risiko einer UIE kann mit dem Risiko einer Komplikation nach natürlicher Infektion (Tabelle 6) oder mit einem alltäglichen Risiko verglichen werden.

Bei Impfung aller Kinder und unter der Annahme durchschnittlicher Manifestationsindices (Masern: 90%, Mumps: 70%, Röteln: 60%) könnten in der Schweiz pro Neugeborenenkohorte (80 000) und Jahr 72 000 Fälle von Masern, 56 000 Fälle von Mumps und 48 000 Fälle von Röteln vermieden werden, dazu Orchitiden, kongenitale Röteln, 14–140 Masernenzephalitiden sowie mehrere Dutzend Maserntote. Als «Preis» würden im gleichen Kollektiv pro Jahr mit 0–30 Fälle von Konvulsionen und drei Fälle von ITP als Folge der Impfungen auftreten; mit einer Impfenzephalitis wäre alle 2–10 Jahre zu rechnen. Im Zustand der Elimination bleiben lediglich Impftrisiken, nach der Eradikation und Einstellung der Impfungen weder Infektions- noch Impftrisiken.

### Impfvisite

#### Vorbereitung

Impfwillige Personen sind über die Impfung, UIE und das Verhalten nach der Impfung zu informieren. Ihre Einwilligung ist einzuholen. Impfwillige müssen anamnestische Angaben machen über frühere Impfungen, deren Verträglichkeit, den aktuellen Gesundheitszustand, Allergien, Medikamente (Antikoagulantien, Antiepileptika, Blutprodukte) und eine bestehende Schwangerschaft.

#### Verabreichung

Alle Impfstoffe der Tabelle 5 sind Lyophilisate, die kurz vor Anwendung nach Vorschrift der Hersteller in Lösung gebracht werden müssen. Die Injektion erfolgt subcutan; eine intramuskuläre Injektion ist ebenfalls möglich. Das Volumen ist 0,5 ml. Die MMR-Impfung kann simultan mit anderen Routineimpfungen verabreicht werden, ohne dass eine Überlastung des Immunsystems oder Potenzierung unerwünschter Impferscheinungen zu befürchten ist [162]. Auch andere Lebendimpfstoffe (Gelbfieber) oder inaktivierte Impfstoffe (Hepatitis A und B, Meningokokken) können mit MMR simultan verabreicht

werden. Voraussetzung ist, dass nicht durch den gleichen Stichkanal injiziert wird. Auch verbietet die Galenik, diese Produkte zu mischen. Ist simultane Verabreichung nicht möglich, wird zwischen zwei Lebendimpfstoffen ein Mindestabstand von 4 Wochen empfohlen. Die MMR-Impfung kann hingegen jederzeit (Stunden, Tage, Wochen) vor oder nach einer Impfung mit Totimpfstoffen verabreicht werden. Kombinationen erzeugen in der Regel eine

Immunität, die derjenigen der Einzelkomponenten entspricht.

#### Dokumentation

Die Einwilligung ist mit einem Eintrag in die Krankengeschichte zu dokumentieren. Datum, Produkt, Dosis, Applikationsweg, Lot-Nummer und Impfarzt sind im Impfbüchlein einzutragen.

## Impfempfehlungen

### Indikationen

#### Kinder

1. MMR-Impfung mit 12 Monaten
  2. MMR-Impfung mit 15–24 Monaten
- Zwischen den beiden Dosen muss ein Mindestabstand von 4 Wochen eingehalten werden. Zu den empfohlenen Produkten siehe Abschnitt Impfungen. Der Mumpsimpfstamm Rubini ist im Rahmen des nationalen Impfprogramms nicht empfohlen [73].

Die Durchimpfung der Kleinkinder gegen Masern ist in der Schweiz ungenügend. Um die Wildviruszirkulation unter Kleinkindern, dem zurzeit grössten empfänglichen Bevölkerungssegment in der Schweiz, zu unterbrechen wurde die erste MMR-Impfung vom Alter 15 Monate auf das Alter 12 Monate vorverlegt [13]. Daraus erwachsen den Kindern hinsichtlich der langfristigen Immunität und der Wirksamkeit der zweiten MMR-Impfung keine Nachteile. Die Serokonversionsrate ist mit 12 Monaten gleich gut wie mit 15 Monaten [4–6]. Die zweite Dosis soll Kindern, die auf die erste Dosis nicht reagiert haben, ermöglichen, eine schützende Immunantwort zu entwickeln. Die zweite Dosis gegen MMR wird im Alter von 15 bis 24 Monaten empfohlen. Sie kann bereits 4 Wochen nach der Erstdosis verabreicht werden. Alle Kinder sollten vor dem Ein-

tritt in den Kindergarten, spätestens in der Schule, zwei MMR-Dosen erhalten haben. Fehlende Impfungen können jederzeit nachgeholt werden. Diese Empfehlungen entsprechen bezüglich dem Alter denjenigen in Deutschland [14] und entsprechen bezüglich dem 2-Dosen-Schema denjenigen in Westeuropa, den USA und Kanada [4, 28]. Eine Masern- oder MMR-Impfung im Alter 9–11 Monate kommt für Säuglinge mit hohem Risiko in Betracht. Dies sind Frühgeburten, Säuglinge in Tagespflege, bei Ausbrüchen exponierte Säuglinge und solche, die in Gebiete reisen, wo Masern noch sehr häufig sind. Auch in Entwicklungsländern werden Säuglinge vielfach schon mit 9 Monaten geimpft.

#### Erwachsene

Alle jungen nicht-immunen Erwachsenen sollen ebenfalls zwei MMR-Dosen (im Abstand von  $\geq 1$  Monat) erhalten. Diese Empfehlung gilt besonders für Medizinal- und Pflegepersonal, zum eigenen Schutz und zum Schutz der Patienten. Im Spital besteht zudem das Risiko nosokomialer Übertragung [163,164].

Als immun gelten und von der MMR-Impfung ausgenommen sind Erwachsene, die:

- mit grosser Wahrscheinlichkeit schon als Kind infiziert worden sind; in der Schweiz sind dies aufgrund der damaligen epidemiologischen Situation Personen, die vor 1964 geboren sind,
- zwei MMR-Dosen im Abstand von mindestens 1 Monat erhalten haben. Aus den vorgelegten Dokumenten sollen Impfzeitpunkt, Datum, Produkt und Dosis hervorgehen,
- eine laborbestätigte Infektion oder Immunität nachweisen.

#### Teilimmune

Kinder, die anamnestisch eine natürliche Erkrankung durchgemacht haben, sollen trotzdem mit MMR geimpft werden. Die anamnestischen Angaben erlauben keinen sicheren Schluss auf Schutz. Antikörperbestimmungen vor MMR-Impfung sind unnötig.

#### Stillende Mütter

Die dem Säugling mit der Brustmilch mitgegebenen sekretorischen Antikörper beeinträchtigen die MMR-Impfung nicht. Die einer stillenden Mutter verabreichten Impfviren beeinträchtigen den Säugling nicht. Das gestillte Kind

und die stillende Mutter dürfen geimpft werden.

**Akut Erkrankte**

Schnupfen, Halsweh, leichtes Fieber, Durchfall oder andere harmlose Erkrankungen sind kein Grund, die Impfung zu verschieben oder auszulassen [107, 108]. Dies gilt besonders, wenn nicht gewährleistet ist, dass die Impfung nach Abklingen der Erkrankung durchgeführt werden kann.

Bei Kindern mit *Krampfleiden* in der Vorgeschichte ist Prophylaxe mit Paracetamol empfohlen.

**HIV-Infizierte**

Bei HIV-Infektion ohne schweres Immundefizit ist die MMR-Impfung angezeigt und gut verträglich [2]. Obwohl die Immunkompetenz mit fortschreitender Krankheit abnimmt, sollen HIV-infizierte Kinder in der Schweiz wie andere Kinder mit 12 Monaten mit MMR geimpft werden. HIV-Infektion mit schwerem Immundefizit (siehe unten) ist dagegen eine Kontraindikation.

**Kontraindikationen:**

schliessen eine Impfung aus

**Bestehende Schwangerschaft**

Bei Schwangeren ist wegen des theoretischen Risikos einer Embryopathie die Impfung kontraindiziert. Frauen sollen vor der Impfung auf bestehende Schwangerschaft befragt werden, besonders auf die Möglichkeit einer frühen Schwangerschaft. Schwangerschaftsteste sind hingegen nicht nötig [7]. Frauen, die eine Schwangerschaft möchten, verhüten nach MMR-Impfung, wenn möglich 1 Monat lang; das ursprüngliche Intervall von 3 Monaten konnte aufgrund des Nachweises der Unschädlichkeit auf 1 Monat verkürzt werden [7]. Wird eine schwangere Frau versehentlich geimpft, oder wird eine Frau in den ersten Monaten nach der Impfung schwanger, kann die Schwangerschaft trotzdem ausgetragen werden. Bei mehr als 1000 rötelnempfindlichen schwangeren Frauen, die in der Frühschwangerschaft unabsichtlich eine Rötelnimpfung erhalten haben, sind

keine Fälle von kongenitalen Röteln registriert worden [7].

**Anaphylaxie**

Anaphylaxie auf Neomycin, Gelatine oder frühere Impfung mit Masern-, Mumps- oder Röteln-Antigen ist eine Kontraindikation. Urtikaria und lokale allergische Reaktionen sind keine Kontraindikationen.

**Immunschwäche**

Bei den meisten Formen von angeborener Immunschwäche ist die MMR-Impfung wegen der Gefahr einer massiven Infektion kontraindiziert. Gesunde Geschwister und andere Personen im Haushalt von Immungeschwächten dürfen geimpft werden, da die MMR-Impfviren nicht übertragen werden [3]. Auch schwere erworbene Immunschwächen sind eine Kontraindikation. Die Schwere des erworbenen Defizits wird bei HIV-Infektionen klinisch und anhand der Zahl der CD4+ Lymphozyten beurteilt (Tabelle 10). Kürzlich wurde über ein HIV-infiziertes 1-jähriges Kind mit Impfmern bei 570 CD4-Zellen/ $\mu$ L und 254 000 RNA Kopien/ $\mu$ L berichtet [165]. Was schweres Defizit bei Kortikosteroidtherapie bedeutet, wird unten erklärt. Kinder mit Malignomen können 6 Monate nach Abklingen der Immunsuppression geimpft werden [7]. Nach Knochenmarktransplantation ist eine Karenzzeit von 12–24 Monaten zu wahren. Nach einer Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion bleibt die Impfung kontraindiziert. Nach Organtransplantation sind Lebendimpfstoffe zeitlebens kontraindiziert.

**Anwendungseinschränkungen:**

gestatten die Impfung unter Auflagen

**Kortikosteroide**

Bei Behandlung mit Prednison oder einem Äquivalent mit einer Dosis von 2 mg/kg KG/Tag oder  $\geq 20$  mg/Tag während  $>14$  Tagen muss die Impfung aufgeschoben und die Erholung der Immunkompetenz abgewartet werden, bis geimpft werden kann.

Nach Absetzen der Kortikosteroid-Therapie ist eine Karenzzeit von  $\geq 1$  Monat geboten.

**Immunglobuline (Ig)**

Nach Gabe von Standard-Ig oder IgG zur Prophylaxe oder Behandlung spezifischer Krankheiten muss die Impfung ebenfalls solange hinausgeschoben werden, bis die Ig abgebaut sind. Die Wartefrist schwankt zwischen 3 Monaten (Ig gegen Tetanus oder Varizella-Zoster) und 11 Monaten (intravenöse Ig-Therapie bei Kawasaki-Syndrom); bei Ig nach Masern-Exposition beträgt sie 5 Monate [2].

**Blutprodukte**

Blutprodukte können mit der Antikörperbildung interferieren. Personen, die Blutprodukte erhalten haben, sollen eine Karenzzeit von 3 Monaten (Erythrozyten) bis 7 Monaten (Thrombozyten) einhalten. Nach Möglichkeit sollen Blutprodukte in den ersten 2 Wochen nach Impfung vermieden werden.

**Krampfleiden**

Diese Situation erfordert eine Besprechung mit den Eltern. Kinder mit Krampfleiden in der Vorgeschichte oder familiärer Belastung haben ein erhöhtes Risiko postvazinaler Konvulsionen. Fast immer sind dies Fieberkrämpfe, und es gibt keine Hinweise, dass solche Konvulsionen permanente Hirnschäden oder Epilepsie verursachen, oder neurologische oder andere vorbestehende Leiden verschlimmern [2]. Familiäre Belastung und antiepileptische Dauerbehandlung sind keine Kontraindikation. Ein Gespräch mit dem Neuropädiater ist für solche Kinder zu empfehlen, deren antiepileptische Dauerbehandlung schlecht einstellbar ist. Prävention mit Antiepileptika ist nicht empfohlen. Zur Prävention mit Antipyretika siehe Abschnitt UIE.

**Impfpromotion**

Ärzte, Eltern und Erwachsene sollen sich bietende Gelegenheiten zur Überprüfung des Impfstatus wahrnehmen, und den Impfschutz ergänzen oder aufbauen.

Gelegenheiten für die Impfpromotion bei *Kindern und Jugendlichen* sind:  
– Routineuntersuchungen des Kleinkindes beim Kinderarzt.

Tabelle 10

**Zahl der CD4-Zellen, die bei HIV-Infektion ein schweres Immundefizit anzeigt**, nach [3]

| Alter               | <1 Jahr | 1–5 Jahre | 6–12 Jahre | >12 Jahre |
|---------------------|---------|-----------|------------|-----------|
| CD4-Zellen/ $\mu$ L | <750    | <500      | <200       | <200      |

- Vorschulische Untersuchungen beim Haus- oder Kinderarzt.
- Schuleintritts- und -austrittsuntersuchungen durch den schulärztlichen Dienst.
- Untersuchungen zu Beginn einer Lehre oder höheren Schule.

Gelegenheiten für die Impfpromotion bei *Erwachsenen* sind:

- Jeder Arztbesuch.
- Reisende [166], besonders auch rötelnempfindliche Frauen [167], zum Schutz des Reisenden und der Bewohner des Destinationslandes.
- Frauen bei einer Visite für Familienplanung oder nach Geburt, besonders rötelnempfindliche Frauen [9]. Stillende Mütter und Mitglieder im Haushalt einer schwangeren Frau können mit MMR geimpft werden. Schwangerschaft ist eine Kontraindikation.
- Krankheitsausbrüche.

## Krankheitsausbrüche

Prävention ist besser als eine (oft späte) Ausbruchkontrolle [5]. In Schulen werden Ausbrüche erst dann aufhören, wenn eine hohe Durchimpfung mit zwei Dosen erreicht ist [12]. Ausbrüche bieten Gelegenheit, den Impfstatus zu überprüfen und à jour zu bringen.

In der Regel liegt ein Ausbruch vor, wenn  $\geq 2$  laborbestätigte Fälle am gleichen Ort oder mit gleicher Exposition auftreten. Bei niedriger Inzidenz (wie in den USA) kann schon ein einziger Fall (Indexfall) von Masern [2] oder Röteln [168] als Ausbruch gelten. Die Zahl der Beteiligten in einem Ausbruch wird durch die Befragung von Risikokollektiven ermittelt.

### Masernausbrüche

#### Meldung

Der behandelnde Arzt meldet Masernfälle und -ausbrüche an den Kantonsarzt. Das diagnostizierende Labor meldet seine Befunde an den Kantonsarzt und das BAG. Behandelnder Arzt und Kantonsarzt sprechen das weitere Vorgehen miteinander ab.

#### Massnahmen

Sie beinhalten Impfung, Isolierung und

Information und basieren auf den Erfahrungen in den USA [169, 170] und den Niederlanden [20].

#### Impfung

Impfung innerhalb weniger Tage nach Beginn eines Ausbruchs kann die Ausbreitung eindämmen [85]. Wenn in  $\leq 72$  Stunden nach Exposition verabreicht, kann sie auch Exponierte vor Erkrankung schützen oder die Erkrankung mildern [171]. Bei allen Mitgliedern im Haushalt eines Indexfalls ist der Impfstatus umgehend zu überprüfen. Empfänglichen oder unvollständig geimpften Haushaltmitgliedern (Kinder  $\geq 9$  Monate und junge Erwachsene) wird die Notwendigkeit der MMR-Impfung in Erinnerung gerufen, auch wenn die Exposition schon mehrere Tage zurückliegt. Exposition oder Inkubation gelten nicht als Kontraindikation der Impfung [2]. Bei immun-kompromittierten Exponierten ist die Gabe von Standard-Immunglobulin zu erwägen.

#### Isolierung

Erkrankte Kinder sollten während der Dauer der Ansteckungsfähigkeit vom Besuch des Kinderhorts, Kindergartens oder der Schule dispensiert werden. Kontagiosität beginnt 5 Tage vor Exanthembeginn und endet 4 Tage nach seinem Auftreten [3, 51].

*Quarantäne* gilt als ungeeignete Massnahme, ausgenommen in Spitälern. Exponiertes und empfängliches Medizinal- und Pflegepersonal soll mit MMR geimpft und für die Dauer der Ansteckungsfähigkeit von Patienten fern gehalten werden.

#### Kontaktpersonen

Ausserhalb des Haushalts wird nach nicht immunen Kontaktpersonen gesucht, die mit dem Indexfall zusammengekommen sind, besonders in Säuglingsheimen, Kindergärten, Schulen [172] und Rekrutenschulen [173]. In der Schule zählen zumindest alle Personen in der Klasse des Indexfalls als Kontaktpersonen, oft die ganze Schule. Wie im Haushalt wird der Impfstatus der Kontaktpersonen überprüft und eine Impfung empfohlen. In Betrieben können Werkärzte den Impfstatus der Belegschaft überprüfen.

#### Information

Der Kantonsarzt informiert in seinem Kanton Ärzte, Spitalleiter und andere

Institutionen und Betroffene. Die Ärzte in der Region eines Indexfalls sollen sekundäre Fälle diagnostizieren und melden und den Impfstatus der Personen, die mit sekundären Fällen im gleichen Haushalt leben, überprüfen. Bei überregionalen Ausbrüchen informiert das BAG. Es fordert Eltern auf, bei ihren Kindern und sich selbst den Impfstatus überprüfen zu lassen.

### Mumpsausbrüche

Bei der Erfassung der Fälle sind milde Infektionen und Fälle ohne Parotitis aber mit Komplikationen zu berücksichtigen. Kontagiosität besteht ab 2 Tagen vor Beginn der Parotisschwellung bis zu 5 Tagen nach deren Auftreten [3]. Impfung zu Beginn eines Ausbruchs kann die Ausbreitung eindämmen und der Erkrankung vorbeugen [171]. Postexpositionelle Immunglobuline verhindern eine Infektion nicht.

### Röteln ausbrüche

Ausbrüche sind am ehesten am Arbeitsplatz (Spital, Kinderheim), im Militär, in Schulen oder nach der Heimkehr von Auslandsaufenthalten zu erwarten. Erkranktes und exponiertes Medizinalpersonal, das keine Rötelnimpfung dokumentieren kann, ist für die Dauer der Ansteckungsfähigkeit vom Besuch der Schule oder der Arbeit im Spital zu dispensieren. Kontaktpersonen



giosität beginnt 7 Tage vor Exanthembeginn und endet 7 Tage nach dessen Auftritt; kongenital infizierte Neugeborene können bis zu 1 Jahr kontagiös bleiben [3, 51].

Postexpositionelle Standard-Immunglobuline verhindern die Infektion oder die Virämie nicht. Bei exponierten Schwangeren sollen Röteln-IgM und ein eventueller Anstieg von Röteln-IgG in gepaarten Serumproben bestimmt werden [168]. Bei exponierten und nicht-immunen Schwangeren ist die Anwendung postexpositioneller Immunglobuline individuell abzuwägen. Bei im ersten Trimenon bestätigt neu infizierten Schwangeren ist das Risiko kongenitaler Röteln mit manifesten Läsionen hoch, um 80% [69].

## Anhang

### Kontaktadressen

#### Infovac

Getragen von der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie und dem BAG. Mitglieder der SKIF beantworten Fragen von Ärzten. Das jährliche Abonnement (Fr. 25.–) schliesst ein monatliches Informationsbulletin ein.  
 E-Mail: [infovac@medecine.unige.ch](mailto:infovac@medecine.unige.ch);  
 Fax 022 379 58 01, [www.infovac.ch](http://www.infovac.ch)

#### Für die Meldung Unerwünschter Impferscheinungen (UIE)

##### Basel

Abteilung klinische Pharmakologie und Toxikologie  
 Kantonsspital und Universitätsklinik, Petersgraben 4, 4031 Basel  
 Tel. 061 265 88 68/62,  
 Fax 061 265 88 64,  
 E-Mail: [vigilance@uhbs.ch](mailto:vigilance@uhbs.ch)

##### Bern

Institut für klinische Pharmakologie Universität Bern, Murtenstrasse 35, 3010 Bern  
 Tel. 031 632 31 91, Fax 031 632 49 97,  
 E-Mail: [vigilance@ikp.unibe.ch](mailto:vigilance@ikp.unibe.ch)  
*für dringliche Meldungen:*  
 Swissmedic Pharmacovigilance-Zentrum Erlachstrasse 8, 3000 Bern 9  
 Tel. 031 322 03 52, Fax 031 322 04 18,  
 E-Mail: [vigilance@swissmedic.ch](mailto:vigilance@swissmedic.ch)

##### Genf

Division de pharmacologie et toxicologie cliniques  
 Hôpital Cantonal Universitaire, 1211 Genève 14  
 Tél. 022 382 99 32/36,  
 Fax 022 382 99 40,  
 e-mail: [medvig@hcuge.ch](mailto:medvig@hcuge.ch)

##### Lausanne

Division de pharmacologie et toxicolo-

gie cliniques

Hôpital de Beaumont, 6<sup>ème</sup> étage, 1011 Lausanne CHUV  
 Tél. 021 314 41 89, Fax 021 314 42 66,  
 e-mail: [vigil@chuvhospvd.ch](mailto:vigil@chuvhospvd.ch)

##### Lugano

Centro regionale di farmacovigilanza Ospedale regionale Lugano, sede civico,  
 via Tesserete 46, 6903 Lugano  
 Tel. 091 811 60 46, Fax 091 811 60 45,  
 e-mail: [farmacovigilanza@bluewin.ch](mailto:farmacovigilanza@bluewin.ch)

##### Zürich

Abteilung klinische Pharmakologie und Toxikologie  
 Universitätsspital, 8091 Zürich  
 Tel. 01 255 27 70, Fax 01 255 44 11,  
 E-Mail [medi.info@dim.usz.ch](mailto:medi.info@dim.usz.ch),  
*oder:* Medikamenteninformationsdienst/Pharmacovigilance  
 Schweizerisches Toxikologisches Informationszentrum

### Information im Internet

| Thema                  | Institution   | Internetadresse   |
|------------------------|---------------|---|
| Impfprogramme          | BAG           | <a href="http://www.bag.admin.ch/infekt/impfung/d/index.htm">http://www.bag.admin.ch/infekt/impfung/d/index.htm</a> |
|                        | WHO           | <a href="http://www.who.int/gpv">http://www.who.int/gpv</a>   |
|                        | CDC           | <a href="http://www.cdc.gov/nip">http://www.cdc.gov/nip</a>   |
| Impfstoffe             | BSV           | <a href="http://www.bsv.admin.ch/sl/liste/d/index.htm">http://www.bsv.admin.ch/sl/liste/d/index.htm</a>             |
|                        | Swissmedic    | <a href="http://www.swissmedic.ch">http://www.swissmedic.ch</a>   |
| Vigilanz<br>Meldedaten | Swissmedic    | <a href="http://www.swissmedic.ch">http://www.swissmedic.ch</a>   |
|                        | BAG           | <a href="http://www.bag.admin.ch/infreporting/index.htm">http://www.bag.admin.ch/infreporting/index.htm</a>         |
|                        | WHO           | <a href="http://www.who.int/infectious-disease-news">http://www.who.int/infectious-disease-news</a>                 |
| Gesetzestexte          | CDC           | <a href="http://www.cdc.gov/mmwr">http://www.cdc.gov/mmwr</a>   |
|                        | Bundeskanzlei | <a href="http://www.bk.admin.ch/ch/d/sr/sr.html">http://www.bk.admin.ch/ch/d/sr/sr.html</a>                         |

BAG: Bundesamt für Gesundheit, WHO: Weltgesundheitsorganisation, CDC: Centers for Disease Control and Prevention, BSV: Bundesamt für Sozialversicherung

Freiestr. 16, Postfach, 8028 Zürich  
Tel. 01 634 10 36, Fax 01 252 88 33,  
E-Mail: medi.info@dim.usz.ch

### **Hersteller von Mumps-, Masern- und Röteln-Impfstoffen:**

#### **GlaxoSmithKline AG**

3174 Thörishaus  
Tel. 031 888 21 11,  
Fax Medical 031 888 21 44

#### **Pro Vaccine AG**

Grabenstrasse 42, 6301 Zug,  
Tel. 041 729 50 20,  
Fax 041 729 50 29

#### **Berna Biotech**

Postfach, 3001 Bern,  
Tel. 031 980 69 80,  
Fax 031 980 67 75

### **Literatur**

1. World Health Organization. Gesundheit 21. Das Rahmenkonzept «Gesundheit für alle» für die Europäische Region der WHO. Kopenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2000.
2. Advisory Committee on Immunization Practices. Measles, mumps and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1998; 47 RR-8:1–58.
3. American Academy of Pediatrics. 2000 Red Book. Elk Grove Village, IL 60009–0927: American Academy of Pediatrics, 2000.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended childhood immunization schedule – United States, 2001. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2001; 50:7–19.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Measles eradication: recommendations from a meeting cosponsored by the World Health Organization, the Pan American Health Organization, and CDC. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1997; 46 RR-11: 1–20.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. Atlanta, GA: Centers for Disease Control (CDC), 1996.
7. World Health Organization. Rubella vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiologic Record* 2000; 75: 161–9.
8. World Health Organization. Measles. *Weekly Epidemiologic Record* 1999; 74:429–34.
9. Plotkin SA, Katz M, Cordero JF. The eradication of rubella. *JAMA* 1999; 281:561–2.
10. Plotkin SA, Katz M, Cordero JF. The eradication of rubella. *JAMA* 1999; 281:561–2.
11. Rosenthal SR, Clements CJ. Two-dose measles vaccination schedules. *Bull World Health Organ* 1993; 71:421–8.
12. Panagiotopoulos T, Antoniadou I, Valassi-Adam E. Increase in congenital rubella occurrence after immunization in Greece: retrospective survey and systematic review. *BMJ* 1999; 319: 1462–5.
13. Stevenson J, Murdoch G, Riley A, Duncan B, McWhirter M, Christie P. Implementation and evaluation of a measles/rubella vaccination campaign in a campus university in the UK following an outbreak of rubella. *Epidemiol Infect* 1998; 121:157–64.
14. Bundesamt für Gesundheit. Impfplan für routinemässige Schutzimpfungen. Stand August 2001. Ordner «Infektionskrankheiten – Diagnose und Bekämpfung», Supplementum VIII: 1–6. BAG, Bern 2001.
15. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Impfpfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2001. *Epidemiologisches Bulletin* 2001; 13. Juli: 203–8.
16. Pelletier L, Chung P, Duclos P, Manga P, Scott J. A benefit–cost analysis of two–dose measles immunization in Canada. *Vaccine* 1998; 16:989–96.
17. Nadal D. Impfungen. *Ther Umsch* 1999; 56:698–707.
18. Orenstein WA, Hinman AR. The immunization system in the United States – the role of school immunization laws. *Vaccine* 1999; 17 Suppl 3:S19–24.
19. Ruff C. Ist impfen Privatsache? *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 495–8.
20. Vermeersch E. Individual rights versus societal duties. *Vaccine* 1999; 17 (Suppl 3):S14–7.
21. Van Steenberghe JE, Van den Hof S, Langendam MW et al. Measles outbreak – Netherlands, April 1999–January 2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2000; 49:299–303.
22. Feikin DR, Lezotte DC, Hamman RF, Salmon DA, Chen RT, Hoffman RE. Individual and community risks of measles and pertussis associated with personal exemptions to immunization. *JAMA* 2000; 284:3145–50.
23. Vitek CR, Redd SC, Redd SB, Hadler SC. Trends in importation of measles to the United States, 1986–1994. *JAMA* 1997; 277: 1952–6.
24. Galindo MA, Santin M, Resik S, et al. La eliminación del sarampión en Cuba. *Rev Panam Salud Publica* 1998; 4:171–7.
25. Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. *JAMA* 2000; 284:2643–7.
26. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, et al. The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program. *NEJM* 1994; 331:1397–402.
27. Salleras L, Dominguez A, Torner N. Confirmed interruption of indigenous measles transmission in Catalonia, Spain. *Eurosurveillance* 2001; 6:113–7.
28. Glismann S, Ronne T, Schmidt JE. The EUVAC-NET survey: national measles surveillance systems in the EU, Switzerland, Norway, and Iceland. *Eurosurveillance* 2001; 5:105–10.
29. Réseau Européen de Surveillance Séroépidémiologique. Réseau européen de surveillance séroépidémiologique ESEN: une comparaison des programmes de vaccination ROR. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 1999; 9–11.
30. Bundesamt für Gesundheit. Meldung von Infektionskrankheiten. Ordner «Infektionskrankheiten – Diagnose und Bekämpfung». Supplementum XIV: 1–3. BAG, Bern 1999.
31. Verordnung über die Meldung übertragbarer Krankheiten des Menschen (Melde-Verordnung). 818.141.1, 1999: 1–8.
32. Verordnung über Arzt- und Labormeldungen. 818.141.11, 1999: 1–8.
33. Swiss Paediatric Surveillance Unit. SPSU – Jahresbericht 2001. *Bulletin Bundesamt für Gesundheit* 2002; Nr.32:624–30.
34. Bundesamt für Gesundheit. Impfkampagne gegen Masern, Mumps und Röteln. *Bull BAG* 1987; Nr.8: 60–5.
35. Paget J, Zimmermann H, Vorkauf H. Epidémie de rougeole en Suisse en 1997: conséquences sur l'élimination de la rougeole à l'horizon 2007. *Eurosurveillance* 2000; 5:17–20.
36. Zimmermann HP, Pfiffner D, Bourquin C, Matter H. Epidémiologie des maladies évitables par la vaccination. *Rev Méd Suisse Romande* 1998; 118:301–8.
37. Matter L, Hohl P, Abelin T, Schopfer K. Rötelnepidemiologie in Rekruten-

- schulen. Schweiz Med Wochenschr 1992; 122:1606–13.
37. Bundesamt für Gesundheit. Masern-, Mumps-, Röteln-Durchimpfung bei Schulkindern in der Schweiz 1991–1998. Bull BAG 2001; Nr.4:65–7.
  38. Bundesamt für Gesundheit. Repräsentative Erhebung zur Durchimpfung in der Schweiz 1998. Bull BAG 1999; Nr. 20:356–61.
  39. Stohrer-Draxl P, Amstad H, Grize L, et al. Masern, Mumps und Röteln: Durchimpfungsrate und Seroprävalenz bei 8.-Klässlern in acht verschiedenen Orten der Schweiz 1995/96. Schweiz Rundsch Med Prax 1999; 88:1069–77.
  40. Maurer AM, Seiler AJ. Durchimpfung bei Kleinkindern und Schulkindern im Kanton Bern. Soz Präventivmed 1997; 42:324–31.
  41. Loutan L, Maitre B, Zuber P. Les étudiants en médecine sont-ils bien vaccinés? Résultats d'une étude sérologique et de couverture vaccinale. Soz Präventivmed 1994; 39:86–92.
  42. Wouilloud A. Impfcompliance bei Müttern/Eltern. II. Schweizer Impfkongress. Fribourg, 2000.
  43. Masserey E, Bouvier P, Brenner E, et al. La couverture vaccinale et ses déterminants chez les enfants d'âge préscolaire dans le canton de Vaud en 1996. Rev Méd Suisse Romande 1998; 118:309–15.
  44. Heusser P. Impfen – ein Gesichtspunkt aus der Komplementärmedizin. II. Schweizer Impfkongress. Fribourg, 2000.
  45. Matter L, Germann D, Bally F, Schopfer K. Age-stratified seroprevalence of measles, mumps and rubella (MMR) virus infections in Switzerland after the introduction of MMR mass vaccination. Eur J Epidemiol 1997; 13:61–6.
  46. Germann D, Matter L. [Increasing the immunization rate against measles, mumps, and rubella in medical students at the University of Berne]. Schweiz Med Wochenschr 1999; 129:499–507.
  47. Zufferey J, Jacquier P, Chappuis S, et al. Seroprevalence of rubella among women of childbearing age in Switzerland. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995; 14:691–6.
  48. Desgrandchamps D, Schaad UB, Glaus J, Tusch G, Heininger U. Seroprävalenz von IgG-Antikörpern gegen Masern, Mumps und Röteln bei Schweizer Kindern in den ersten 16 Lebensmonaten. Schweiz Med Wochenschr 2000; 130:1479–86.
  49. Nicoara C, Zach K, Trachsel D, Germann D, Matter L. Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses. Clin Diagn Lab Immunol 1999; 6:868–71.
  50. Andrews N, Pebody RG, Berbers G, et al. The European Sero-Epidemiology Network: standardizing the enzyme immunoassay results for measles, mumps and rubella. Epidemiol Infect 2000; 125:127–41.
  51. Bundesamt für Gesundheit. Richtlinien zur Bekämpfung übertragbarer Krankheiten. Ordner «Infektionskrankheiten – Diagnose und Bekämpfung». BAG, Bern 2000.
  52. van Den Hof S, Meffre CM, Conyn-Van Spaendonck MA, Woonink F, de Melker HE, van Binnendijk RS. Measles outbreak in a community with very low vaccine coverage, the Netherlands. Emerg Infect Dis 2001; 7:593–7.
  53. Sand Jespersen C, Littauer J, Saglid U. Measles as a cause of fetal defects. A retrospective study of ten measles epidemics in Greenland. Acta Paediatrica Scandinavica 1977; 66:367–72.
  54. Koskiniemi M, Vaheri A. Effect of measles, mumps, rubella vaccination on pattern of encephalitis in children. Lancet 1989; 1:31–4.
  55. Tidstrom B. Complications in measles with special reference to encephalitis. Acta Med Scand 1968; 184:411–5.
  56. Wölfle J, Schmidt J, Kreft B, Albert F, Haverkamp F. Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) as differential diagnosis in severe personality changes and ataxia-case report and literature review. Klin Pädiatr 1997; 209:111–5.
  57. Rebière I. La panencéphalite sclérosante subaiguë en France (réseau RENAROUG, 1980–1993). Bull Epi Hebdom 1995; 36:161–3.
  58. Beersma MFC, Galama JMD, Van Druten HAM, Renier WO, Lucas CJ, Kapsenberg JG. Subacute sclerosing panencephalitis in the Netherlands – 1976–1990. Internat J Epidemiol 1992; 21:583–8.
  59. Miller DL. Frequency of complications of measles. BMJ 1963; 2:75–8.
  60. Hennessey KA, Ion-Nedelcu N, Craciun MD, Toma F, Wattigney W, Strebel PM. Measles epidemic in Romania, 1996–1998: assessment of vaccine effectiveness by casecontrol and cohort studies. Am J Epidemiol 1999; 150:1250–7.
  61. Singh J, Sharma RS, Verghese T. Measles mortality in India: a review of community based studies. J Commun Dis 1994; 26: 203–14.
  62. Lambert SB, Kelly HA, Andrews RM, et al. Enhanced measles surveillance during an interepidemic period in Victoria. Med J Aust 2000; 172:114–8.
  63. Bellini WJ, Rota PA. Genetic diversity of wild-type measles viruses: implications for global measles elimination programs. Emerg Infect Dis 1998; 4:29–35.
  64. Philip RN, Reinhard KR, Lackman DB. Observations on a mumps epidemic in a «virgin» population. 1958. Am J Epidemiol 1995; 142:233–53; discussion 231–2.
  65. World Health Organization. Mumps virus vaccines. Weekly Epidemiologic Record 2001; 76:346–55.
  66. Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Mumps and mumps vaccine: a global review. Bull World Health Organ 1999; 77:3–14.
  67. Wehner H, Morris R, Logan M, et al. A secondary school outbreak of mumps following the childhood immunization programme in England and Wales. Epidemiol Infect 2000; 124:131–6.
  68. Falk WA, Buchan K, Dow M, et al. The epidemiology of mumps in southern Alberta 1980–1982. Am J Epidemiol 1989; 130:736–49.
  69. Miller E, Craddock-Watson JE, Pollock TM. Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 1982; ii:781–4.
  70. Kadoya R, Ueda K, Miyazaki C, Hidaka Y, Tokugawa K. Incidence of congenital rubella syndrome and influence of the rubella vaccination program for schoolgirls in Japan, 1981–1989. Am J Epidemiol 1998; 148:263–8.
  71. Sullivan EM, Burgess MA, Forrest JM. The epidemiology of rubella and congenital rubella in Australia, 1992 to 1997. Commun Dis Intell 1999; 23:209–14.
  72. Morant J, Ruppner H. Arzneimittel Kompendium der Schweiz 2003. Basel: Documed AG, 2002.
  73. Bundesamt für Gesundheit. Das Bundesamt für Gesundheit empfiehlt, Impfstoffe, die den Rubini-Stamm enthalten, wegen dessen geringer Wirksamkeit nicht mehr zu verwenden. Bull BAG 2002; Nr.16:300–2.
  74. Hussain AI, Shanmugam V, Switzer WM, et al. Lack of evidence of endogenous avian leukosis virus and endogenous avian retrovirus transmission to measles, mumps, and rubella vaccine recipients. Emerg Infect Dis 2001; 7:66–72.
  75. Weiss RA. Adventitious viral genomes in vaccines but not in vaccinees. Emerg Infect Dis 2001; 7: 153–4.
  76. Bundesamt für Gesundheit. Defekte endogene aviäre Retroviren in auf Hühnerzellen hergestellten Lebendvirus-Impfstoffen. Bull BAG 1999; Nr.33: 620–1.
  77. Tischer A, Gerike E. Immune response after primary and revaccina-

- tion with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine* 2000; 18:1382–92.
78. Verordnung über Leistungen in der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (Krankenpflege-Leistungsverordnung, KLV). 832.112.31, 1995.
  79. Mossong J, Muller CP. Estimation of the basic reproduction number of measles during an outbreak in a partially vaccinated population. *Epidemiol Infect* 2000; 124:273–8.
  80. Vitek CR, Aduddell M, Brinton MJ, Hoffman RE, Redd SC. Increased protections during a measles outbreak of children previously vaccinated with a second dose of measles-mumps-rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:620–3.
  81. De Serres G, Sciberras J, Naus M, Boulianne N, Duval B, Rochette L. Protection after two doses of measles vaccine is independent of interval between doses. *J Infect Dis* 1999; 180:187–90.
  82. Paunio M, Peltola H, Valle M, Davidkin I, Virtanen M, Heinonen OP. Twice vaccinated recipients are better protected against epidemic measles than are single dose recipients of measles containing vaccine. *J Epidemiol Community Health* 1999;53:173–8.
  83. de Serres G, Boulianne N, Ratnam S, Corriveau A. Effectiveness of vaccination at 6 to 11 months of age during an outbreak of measles. *Pediatrics* 1996; 97:232–5.
  84. Davis RM, Whitman ED, Orenstein WA, Preblud SR, Markowitz LE, Hinman AR. A persistent outbreak of measles despite appropriate prevention and control measures. *Am J Epidemiol* 1987; 126:438–49.
  85. Robertson SE, Markowitz LE, Berry DA, Dini EF, Orenstein WA. A million dollar measles outbreak: epidemiology, risk factors, and a selective revaccination strategy. *Public Health Rep* 1992; 107:24–31.
  86. Hilleman MR, Buynak EB, Weibel RE, Stokes J, Jr. Live, attenuated mumps-virus vaccine. *NEJM* 1968; 278:227–32.
  87. Van den Bosch CA, Cohen B, Walter T, Jin L. Epidémie d'oreillons limitée à une communauté religieuse. *Eurosurveillance* 2000; 5:58–60.
  88. De los Rios Martin R, Garcia Marin N, Sanz Morena JC, et al. Parotiditis en un área urbana de la Comunidad de Madrid. Estado vacunal, diagnóstico y medidas de intervención. *Atención Primaria* 2001; 28:10–16.
  89. Pons C, Pelayo T, Pachón I, Galmes A, González L, et al. Two outbreaks of mumps in children vaccinated with the Rubini strain in Spain indicate low vaccine efficacy. *Eurosurveillance* 2000; 5:80–4.
  90. Goh KT. Resurgence of mumps in Singapore caused by the Rubini mumps virus vaccine strain. *Lancet* 1999; 354:1355–6.
  91. Schlegel M, Osterwalder JJ, Galeazzi RL, Vernazza PL. Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in Eastern Switzerland: cohort study. *BMJ* 1999; 319:352–3.
  92. Charmot E, Toscani L, Egger P, Germann D, Bourquin C, et al. Estimation de l'efficacité de trois souches vaccinales ourliennes au cours d'une épidémie d'oreillons dans le canton de Genève. *Rev Epidemiol Santé Publ* 1998; 46:100–7.
  93. Goncalves G, De Araujo A, Cardoso MLM. Outbreak of mumps associated with poor vaccine efficacy – Oporto, Portugal, 1996. *Eurosurveillance* 1998; 3:119–21.
  94. The Benevento and Compobasso Pediatricians Network for the Control of Vaccine-Preventable Diseases. Field evaluation of the clinical effectiveness of vaccines against pertussis, measles, rubella and mumps. *Vaccine* 1998; 16:818–22.
  95. Germann D, Strohle A, Eggenberger K, et al. An outbreak of mumps in a population partially vaccinated with the Rubini strain. *Scand J Infect Dis* 1996; 28:235–8.
  96. Toscani L, Matou M, Bouvier P, Schlaepfer A. Comparaison de l'efficacité de différentes souches de vaccin ourlien: Une enquête en milieu scolaire. *Soz Praventivmed* 1996; 41:341–7.
  97. Paccaud MF, Hazeghi P, Bourquin M, Maurer AM, Steiner CA, et al. Rückblick auf zwei Mumpsausbrüche. *Soz Praventivmed* 1995; 40:72–9.
  98. Vaudaux B, Zimmermann HP, Bourquin C, et al. Effet protecteur du vaccin contre les oreillons (souche Rubini): étude du taux d'attaque secondaire. Présentation à la 88e Assemblée annuelle de la Société de Pédiatrie, Crans Montana, 22–24 juin 1995. *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125 (Suppl 70):6S.
  99. Zimmermann HP, Matter HC, Kiener T, et al. Mumps-Epidemiologie in der Schweiz: Ergebnisse der Sentinella-Überwachung 1986–1993. *Soz Praventivmed* 1995; 40: 80–92.
  100. Fogel A, Richter CB, Barnea B, Handsher R, Heeger E. Response to experimental challenge in persons immunized with different rubella vaccines. *J Pediatr* 1978; 92:26–9.
  101. Grayston JT, Detels R, Chen KP, et al. 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. *JAMA* 1969; 207:1107–10.
  102. Greaves WL, Orenstein WA, Hinman AR, Nersesian WS. Clinical efficacy of rubella vaccine. *Pediatr Infect Dis* 1983; 2:284–6.
  103. Plotkin SA. Rubella eradication. *Vaccine* 2001; 19:3311–9.
  104. Muller CP. Measles elimination: old and new challenges? *Vaccine* 2001; 19:2258–61.
  105. Lee MS, Nokes DJ, Hsu HM, Lu CF. Protective titres of measles neutralising antibody. *J Med Virol* 2000; 62:511–7.
  106. Johnson CE, Darbari A, Darbari DS, et al. Measles vaccine immunogenicity and antibody persistence in 12 vs 15-month old infants. *Vaccine* 2000; 18:2411–5.
  107. King GE, Markowitz LE, Heath J, et al. Antibody response to measles-mumps-rubella vaccine of children with mild illness at the time of vaccination. *JAMA* 1996; 275:704–7.
  108. Dennehy PH, Saracen CL, Peter G. Seroconversion rates to combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine of children with upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1994; 94:514–6.
  109. Davidkin I, Valle M. Vaccine-induced measles virus antibodies after two doses of combined measles, mumps and rubella vaccine: a 12-year follow-up in two cohorts. *Vaccine* 1998; 16:2052–7.
  110. Markowitz LE, Albrecht P, Orenstein WA, Lett SM, Pugliese TJ, Farrell D. Persistence of measles antibody after revaccination. *J Infect Dis* 1992; 166: 205–8.
  111. Lee MS, Chien LJ, Yueh YY, Lu CF. Measles seroepidemiology and decay rate of vaccine-induced measles IgG titers in Taiwan, 1995–1997. *Vaccine* 2001; 19:4644–51.
  112. Mossong J, O'Callaghan CJ, Ratnam S. Modelling antibody response to measles vaccine and subsequent waning of immunity in a low exposure population. *Vaccine* 2001; 19: 523–9.
  113. Poland GA, Jacobson RM, Thampy AM, et al. Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. *JAMA* 1997; 277:1156–8.
  114. Gustafson TL, Lievens AW, Brunell PA, Moellenberg RG, BATTERY CM, Sehulster LM. Measles outbreak in a fully immunized secondary-school population. *NEJM* 1987;316:771–4.
  115. Nojd J, Teclé T, Samuelsson A, Orvell C. Mumps virus neutralizing antibodies do not protect against rein-

- fection with a heterologous mumps virus genotype. *Vaccine* 2001; 19:1727–31.
116. Davidkin I, Valle M, Julkunen I. Persistence of anti-mumps virus antibodies after a two-dose MMR vaccination. A nine-year follow-up. *Vaccine* 1995; 13: 1617–22.
  117. Khalil M, Poltera AA, al-Howasi M, et al. Response to measles revaccination among toddlers in Saudi Arabia by the use of two different trivalent measles-mumps-rubella vaccines. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1999; 93:214–9.
  118. Broliden K, Abreu ER, Arneborn M, Bottiger M. Immunity to mumps before and after MMR vaccination at 12 years of age in the first generation offered the two-dose immunization programme. *Vaccine* 1998; 16:323–7.
  119. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine* 2000; 18:3106–12.
  120. Asahi T, Ueda K, Hidaka Y, Miyazaki C, Tanaka Y, Nishima S. Twenty-three-year follow-up study of rubella antibodies after immunization in a closed population, and serological response to revaccination. *Vaccine* 1997; 15: 1791–5.
  121. Matter L, Kogelschatz K, Germann D. Serum levels of rubella virus antibodies indicating immunity: response to vaccination of subjects with low or undetectable antibody concentrations. *J Infect Dis* 1997; 175:749–55.
  122. Morgan-Capner P, Miller E, Vurdien JE, Ramsay ME. Outcome of pregnancy after maternal reinfection with rubella. *CDR (Lond Engl Rev)* 1991; 1:R57–9.
  123. O'Shea S, Best JM, Banatvala JE. Viremia, virus excretion, and antibody responses after challenge in volunteers with low levels of antibody to rubella virus. *J Infect Dis* 1983; 148: 639–47.
  124. Fitzpatrick SB, Anthony R, Heald F. Serological response to rubella revaccination in adolescent females. *J Adolesc Health Care* 1983; 4:168–70.
  125. Christenson B, Bottiger M. Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine* 1994; 12:41–5.
  126. Chu SY, Bernier RH, Stewart JA, et al. Rubella antibody persistence after immunization. Sixteen-year follow-up in the Hawaiian Islands. *JAMA* 1988; 259:3133–6.
  127. Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:62–6.
  128. World Health Organization. Causality assessment of adverse events following immunization. *Weekly Epidemiologic Record* 2001; 76:85–9.
  129. Virtanen M, Peltola H, Paunio M, Heinonen OP. Day-to-day reactogenicity and the healthy vaccinee effect of measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2000; 106:E62.
  130. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double-blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet* 1986; i:939–42.
  131. D'Souza RM, Campbell-Lloyd S, Isaacs D, et al. Adverse events following immunisation associated with the 1998 Australian Measles Control Campaign. *Commun Dis Intell* 2000; 24:27–33.
  132. Ward BJ. Vaccine adverse events in the new millennium: is there reason for concern? *Bull World Health Organ* 2000; 78:205–15.
  133. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *NEJM* 2001; 345:656–61.
  134. Turnbull FM, Burgess MA, McIntyre PB, et al. The Australian Measles Control Campaign, 1998. *Bull World Health Organ* 2001; 79:882–8.
  135. Burgess MA, Heath TC, McIntyre PB. The Measles Control Campaign and immunisation adverse events. *Commun Dis Intell* 1998; 22:136–8.
  136. Farrington P, Pugh S, Colville A, et al. A new method for active surveillance of adverse events from diphtheria/tetanus/pertussis and measles/mumps/rubella vaccines. *Lancet* 1995; 345:567–9.
  137. Miller E, Waight P, Farrington CP, Andrews N, Stowe J, Taylor B. Idiopathic thrombocytopenic purpura and MMR vaccine. *Arch Dis Child* 2001; 84:227–9.
  138. Nieminen U, Peltola H, Syrjala MT, Makiperna A, Kekomaki R. Acute thrombocytopenic purpura following measles, mumps and rubella vaccination. A report on 23 patients. *Acta Paediatr* 1993; 82: 267–70.
  139. Dittmann S, Starke G, Ocklitz HW, Grahneis H, Giesecke H. The measles eradication programme in the German Democratic Republic. *Bull World Health Organ* 1976; 53:21–4.
  140. Autret E, Jonville-Bera AP, Galy-Eyraud C, Hessel L. Méningites aseptiques après vaccination anti-ourlienne. *Thérapie* 1996; 51:681–3.
  141. Chen RT, DeStefano F, Davis RL, et al. The Vaccine Safety Datalink: immunization research in health maintenance organizations in the USA. *Bull World Health Organ* 2000; 78: 186–94.
  142. Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. *BMJ* 2000; 321:1435–8.
  143. Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:321–5.
  144. Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Saf* 1998; 19:435–54.
  145. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996; 14:131–4.
  146. Institute of Medicine. Adverse events associated with childhood vaccines. Evidence bearing on causality. Washington, D.C.: National Academy Press, 1994.
  147. Elliman D, Bedford H. MMR vaccine: the continuing saga. *BMJ* 2001; 322:183–4.
  148. Farrington CP, Miller E, Taylor B. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001; 19:3632–5.
  149. Patja A, Paunio M, Kinnunen E, Junttila O, Hovi T, Peltola H. Risk of Guillain-Barre syndrome after measles-mumps-rubella vaccination. *J Pediatr* 2001; 138:250–4.
  150. Strauss B, Bigham M. Does measles-mumps-rubella (MMR) vaccination cause inflammatory bowel disease and autism? *Can Commun Dis Rep* 2001; 27:65–72.
  151. Afzal MA, Minor PD, Schild GC. Clinical safety issues of measles, mumps and rubella vaccines. *Bull World Health Organ* 2000; 78:199–204.
  152. Peltola H, Patja A, Leinikki P, Valle M, Davidkin I, Paunio M. No evidence for measles, mumps, and rubella vaccine-associated inflammatory bowel disease or autism in a 14-year prospective study. *Lancet* 1998; 351: 1327–8.
  153. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, Leinikki P, Patja A, Peltola H. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000; 283:343–6.
  154. Bundesamt für Gesundheit. Neuregistrierung. Kombiniertes Impfstoff gegen Masern, Mumps und Röteln. *Bull BAG* 1999; Nr.21:376–8.
  155. Peltola H. Mumps vaccination and meningitis. *Lancet* 1993; 341:994–5.
  156. Institute of Medicine. Adverse ef-

- fects of pertussis and rubella vaccines. Washington, D.C.: National Academy Press, 1991.
157. Tingle AJ, Mitchell LA, Grace M, et al. Randomised doubleblind placebo-controlled study on adverse effects of rubella immunisation in seronegative women. *Lancet* 1997; 349:1277–81.
  158. Bachmann DCG. Notfälle in der Pädiatrie. *Therapiewoche Schweiz* 1995; 47:193–7.
  159. Bundesgesetz über die Bekämpfung übertragbarer Krankheiten des Menschen (Epidemiengesetz). SR 818.101, 1970: 1–12.
  160. Verordnung vom 17. Oktober 2001 über die Arzneimittel (Arzneimittelverordnung, VAM). SR 812.212.21, 2001: 1–16.
  161. Interkantonale Kontrollstelle für Heilmittel. Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen. *Bulletin Bundesamt für Gesundheit* 2001; Nr.20: 388–91.
  162. White CJ, Stinson D, Staehle B, et al. 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. *Clin Infect Dis* 1997; 24:925–31.
  163. de Swart RL, Wertheim-van Dillen PM, van Binnendijk RS, Muller CP, Frenkel J, Osterhaus AD. Measles in a Dutch hospital introduced by an immuno-compromised infant from Indonesia infected with a new virus genotype. *Lancet* 2000; 355:201–2.
  164. Lambert SB, Morgan ML, Riddell MA, et al. Measles outbreak in young adults in Victoria, 1999. *Med J Aust* 2000; 173:467–71.
  165. Goon P, Cohen B, Jin L, Watkins R, Tudor-Williams G. MMR vaccine in HIV-infected children – potential hazards? *Vaccine* 2001; 19:3816–9.
  166. Schweizerische Arbeitsgruppe für Reisemedizin und Bundesamt für Gesundheit. Impfungen für Auslandsreisen. *Ordner «Infektionskrankheiten in der Schweiz»*. Supplementum VI: 1–14. Bundesamt für Gesundheit, Bern 2000.
  167. Tookey PA, Peckham CS. Surveillance of congenital rubella in Great Britain, 1971–96. *BMJ* 1999; 318:769–70.
  168. Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. *Morbidity Mortal Wkly Rep* 2001; 50 (RR-12):1–23.
  169. Landen MG, Beller M, Funk E, Rolka HR, Middaugh J. Measles outbreak in Juneau, Alaska, 1996: implications for future outbreaks. *Pediatrics* 1998; 102:1472.
  170. Fisher L, Williams M, Feltmann L, et al. Outbreak of measles among Christian Science students – Missouri and Illinois, 1994. *Morbidity Mortal Wkly Rep* 1994; 43:463–5.
  171. Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut. Empfohlene immunprophylaktische Massnahmen bei Auftreten von Erkrankungen an Masern, Mumps oder Röteln in Kinderinstitutionen und Schulen. *Epidemiologisches Bulletin* 2001; Nr. 29 vom 20. Juli:222–3.
  172. Maurer AM, Mühlemann K. Masern-Ausbrüche im Kanton Bern. *Schweiz Med Wochenschr* 1998; 128:317–22.
  173. Maurer AM, Mühlemann K, Seiler AJ. Masernausbruch in Rekrutenschulen. *Bull BAG* 1999; Nr. 4:65–7.
  174. Fenichel GM. Assessment: Neurologic risk of immunization. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 52: 1546–52.
  175. Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002; 110:957–63
  176. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *NEJM* 2002; 347:1477–82