

## **Die Masernimpfung schützt nicht nur vor tödlichen Komplikationen der Maserninfektion, sondern vermindert auch generell die Kindersterblichkeit**

**Die Masern können mit schwerwiegenden akuten Komplikationen, mit Sekundärinfektionen infolge einer Masernvirus-induzierten Immunsuppression und mit viel später auftretenden Komplikationen einhergehen. Vor allem Kleinkinder tragen ein hohes Risiko, noch Jahre nach der Infektion an der tödlichen subakuten sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE) zu erkranken. Eine aktuelle Studie zeigt, dass das Risiko für Kleinkinder deutlich höher ist als bisher angenommen. Eine spezifische Therapie ist nicht verfügbar, jedoch verhindert die Impfung auch die Entstehung der SSPE. Dazu kommt nun ein weiterer eindeutiger Befund: Die Impfung schützt auch in industrialisierten Ländern nicht nur vor Masern, sondern wahrscheinlich auch vor einem Masern-induzierten Verlust des immunologischen Gedächtnisses und verbessert dadurch anhaltend die Immunantwort gegenüber anderen Infektionen.**

Weltweit gehören die Masern immer noch zu den führenden Todesursachen bei Kindern unter 5 Jahren. In allen Altersgruppen verursachte Masern in den letzten Jahren laut Welt-Gesundheitsorganisation (WHO) etwa 130.000 bis 160.000 Todesfälle pro Jahr. Der Rückgang der weltweiten Todesfälle von etwa 1.000.000 im Jahr 1999 auf heute etwa 130.000 ist ein Erfolg der Impfung. In der dritten Welt können Masernausbrüche bis zu 100 Todesfälle pro 1000 Erkrankten verursachen (Nandy *et al.*, 2006). Daher ist es erklärtes Ziel der WHO, die Masern global zu eliminieren (WHO 2012). Auch in Deutschland kommt es immer wieder zu Todesfällen durch Masern. Die ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt zwei Impfungen zur Grundimmunisierung, die als Kombinationsimpfung Masern-Mumps-Röteln verabreicht werden. Die erste Impfung sollte zwischen dem 11. und 14. Lebensmonat erfolgen, die zweite zwischen dem 15. und 23. Lebensmonat. Bei einer zu frühen Impfung wird das Impfvirus durch maternale Antikörper (Nestschutz) neutralisiert und ist deshalb nicht langfristig wirksam. Während dieser Immunitätslücke zwischen nachlassendem Nestschutz und Impfung sind die Kleinkinder besonders anfällig für spätere Komplikationen im zentralen Nervensystem. Sie sind deshalb auf eine ausreichende Herdenimmunität angewiesen, die bei Masern erst bei einer Durchimpfungsrate von mindestens 95% erreicht wird (Griffin *et al.*, 2008). Die Durchimpfungsraten in Deutschland sind mit etwa 92% zwar hoch, aber nicht ausreichend, um Masernübertragungen zu verhindern. Insbesondere ist die Zweitimpfungsrate mit etwa 66% viel zu niedrig (Poethko-Muller & Mankertz, 2013).

Komplikationen bei akuten Masern sind relativ häufig und können zu schweren Erkrankungen führen: Otitis media (7-9%), Pneumonie (1-6%), Diarrhoe (8%), akute postinfektiöse Masernenzephalitis (0,1%; Letalität ca. 20%), Erblindung infolge einer Keratitis (0,03%; in Afrika erblinden jährlich bis zu 30.000 Menschen infolge der Masern), und schließlich Hämorrhagien von kleinen Blutungen in der Haut bis hin zu hämorrhagischen Masern (Duclos & Ward, 1998). Darüber hinaus verursacht eine akute Masernvirusinfektion eine Immunsuppression, die einige Monate anhält und die Empfänglichkeit für opportunistische bakterielle und virale Sekundärinfektionen erhöht (Schneider-Schaulies & Schneider-Schaulies, 2009).

Nach sorgfältiger Auswertung epidemiologischer Daten aus England und Wales, den Vereinigten Staaten von Amerika und Dänemark konnten kürzlich Michael Mina und Mitarbeiter überzeugend zeigen, dass die Masernimpfung auch die Sterblichkeit an anderen Infektionskrankheiten als Masern deutlich reduziert (Mina *et al.*, 2015). Die nicht direkt durch Masern-verursachte Sterblichkeit sank nach Einführung der Masernimpfung proportional zur Anzahl der Masernfälle. Dies weist auf eine mehrere Jahre anhaltende Verbesserung der Immunität gegenüber anderen Infektionskrankheiten bei geimpften Kindern im Vergleich zu Kindern, die an Masern erkrankt waren, hin. Die generelle Beeinträchtigung der Immunität nach Masern kommt höchstwahrscheinlich dadurch zustande, dass Masern-Wildstämme bevorzugt Gedächtniszellen des Immunsystems infizieren und zerstören, wodurch das bereits bestehende immunologische Gedächtnis stark eingeschränkt wird (de Vries *et al.*, 2012; Mina *et al.*, 2015). Die durch Masern verursachten Komplikationen und die Immunsuppression sind der Hauptgrund für die hohe weltweite Mortalität der Masern. Dagegen verhindert die Masern-Impfung also nicht nur die durch die Masern verursachten Komplikationen, sondern auch den immunologischen Gedächtnisverlust und schützt dadurch das Immunsystem.

### **SSPE: eine gefürchtete Spätkomplikation**

Nach überstandenen Masern kann das Masernvirus persistieren und erst Jahre später im zentralen Nervensystem (ZNS) die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE) verursachen. Je jünger die Patienten bei den akuten Masern sind, desto größer ist das Risiko später eine SSPE zu entwickeln. Das Risiko ist besonders hoch, wenn die akuten Masern schon im 1. Lebensjahr durchgemacht wurden (Bellini *et al.*, 2005). Kürzlich wurde auch nachgewiesen, dass dieses Risiko deutlich höher ist, als zuvor angenommen (Schonberger *et al.*, 2013).

Die SSPE ist eine langsam fortschreitende neurologische Erkrankung, die auf einer

persistierenden Masernvirus-Infektion von Neuronen und Gliazellen im ZNS basiert. Die Erkrankung verläuft stets tödlich. Sie tritt durchschnittlich etwa 4 bis 10 Jahre nach einer akuten Masernvirus-Infektion mit Wildtyp-Viren, jedoch nicht nach einer Impfung auf (Campbell *et al.*, 2007). Erste Anzeichen sind intellektueller Leistungsabfall und Verhaltensstörungen ohne auffällige neurologische Zeichen. Im weiteren Verlauf manifestiert sich die Erkrankung durch motorische Dysfunktion wie Dyspraxie (Koordinationsstörungen), Aphasie (Sprachstörungen), Bewegungsstörungen, Konvulsionen (Krämpfe) und repetitive Myoklonien (Zuckungen). In 10 bis 50% der Fälle entwickelt sich eine Chorioretinitis (Netzhautentzündung) mit nachfolgender Blindheit. Im fortgeschrittenen Stadium kommt es zu einer progressiven zerebralen Degeneration, die Atmung wird unregelmäßiger, der Patient wird komatös und stirbt letztendlich nach wenigen Monaten oder auch Jahren an hohem Fieber oder an einem kardiovaskulären Kollaps (Weissbrich *et al.*, 2003). Da eine spezifische Therapie bislang fehlt, wird auf eine intraventrikuläre Gabe von Interferon- $\alpha$ , Ribavirin, und Inosiplex zurückgegriffen, die den Krankheitsverlauf jedoch nur verzögern kann. Mögliche spezifische therapeutische Ansätze wie antivirale Substanzen oder kurze interferierende RNA (siRNA) werden bislang nur auf der Ebene der Grundlagenforschung untersucht (Reuter & Schneider-Schaulies, 2010).

Während man früher annahm, dass die SSPE bei einem von 100.000 und dann von 10.000 Masern-infizierten Kindern auftritt (Miller *et al.*, 2004; Bellini *et al.*, 2005), ist nach neuesten Erkenntnissen das durchschnittliche Risiko für Kinder unter 5 Jahren bei etwa 1 zu 3.300 oder möglicherweise sogar noch höher (Schonberger *et al.*, 2013). Dabei ist unklar, ob das Risiko im Lauf der Zeit gestiegen ist, oder ob die Fallzahlen vor allem von sehr jungen Kindern nicht richtig erfasst wurden. Tatsächlich ist die Berechnung des SSPE-Risikos schwierig, weil zwischen der akuten Maserninfektion und der SSPE viele Jahre vergehen können. Für Deutschland gab es hierzu bisher keine Daten. In der aktuellen Schönberger-Studie (2013) wurden SSPE-Fälle bei Kindern, die im Zeitraum zwischen 2003 bis 2009 in deutschen Kliniken behandelt wurden, erfasst. Als Datenquelle dienten die an der Universität Würzburg diagnostizierten SSPE-Fälle sowie die „Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland“ (ESPED). Insgesamt 31 Kinder mit der Diagnose SSPE konnten ermittelt werden. Um das SSPE-Risiko zu berechnen, wurde recherchiert, wann und wo diese Kinder an Masern erkrankt waren. Diese Informationen waren zwar lückenhaft, aber für 13 Kinder konnte angenommen werden, dass im Zeitraum von 1994 bis 2001 eine Maserninfektion in Deutschland stattgefunden hatte. Alle Kinder waren zum Zeitpunkt der Maserninfektion jünger als 5 Jahre. Die Gesamtzahl der Masern-Erkrankungen von 2003 bis 2008 wurde dann aus der Krankenhausstatistik für die betroffene Altersgruppe extrapoliert und betrug 42.600. Somit ergab sich ein SSPE-Risiko von 1 zu 3.300 nach Masernvirus-Infektionen in den ersten fünf Lebensjahren. Dabei ist zu bedenken, dass das

Risiko für Kinder im ersten Lebensjahr noch deutlich höher ist als für die gesamte Altersgruppe bis 5 Jahre.

### **Nur die Impfung kann Masern und SSPE verhindern**

Die Frage, ob das SSPE-Risiko im Lauf der Zeit möglicherweise gestiegen ist, ist nicht einfach zu beantworten. Denkbar ist, dass mit einem Rückgang der Immunität der Mütter, die keine Masern hatten und/oder gar nicht oder unzureichend geimpft sind, der Schutz der Kinder durch maternale Antikörper immer geringer wird und frühere Infektionen zulässt. Je früher die Infektion, desto höher das SSPE-Risiko. Zwar schützt eine Masern-Impfung vor SSPE, sie wird aber derzeit erst ab dem 11. Lebensmonat durchgeführt. Hier kann nur eine konsequente Durchimpfung der Population (Herdenimmunität) verhindern, dass noch ungeimpfte jüngere Kinder infiziert werden. Derzeit wird diskutiert, ob man künftig bereits jüngere Kinder impfen sollte. Natürlich gibt es auch Impfkomplicationen, wie z.B. eine allergische Reaktion, aber dieses Risiko liegt bei etwa 1 zu 1 Million und damit tausendfach niedriger als das Risiko einer tödlichen Komplikation infolge der Masernerkrankung (Duclos & Ward, 1998; Lievano *et al.*, 2012; Cunha *et al.*, 2013). Wir appellieren deshalb dringend an alle Eltern und Kinderärzte, die Kinder impfen zu lassen. Nur wenn so viele Menschen wie möglich gegen Masern immun sind, ist es möglich, die Krankheit zu eliminieren und damit Kinder im ersten Lebensjahr vor den akuten Masern und ihren Folgen wie dem Verlust des immunologischen Gedächtnisses oder der SSPE zu schützen.

Prof. Dr. Jürgen Schneider-Schaulies  
Institut für Virologie und Immunbiologie  
Universität Würzburg  
Versbacher Str. 7  
97078 Würzburg  
Germany

## REFERENCES

- Bellini, W. J., Rota, J. S., Lowe, L. E., Katz, R. S., Dyken, P. R., Zaki, S. R., Shieh, W.-J. & Rota, P. A. (2005).** Subacute sclerosing panencephalitis: More cases of this fatal disease are prevented by measles immunization than previously recognized. *J Infect Dis* **192**, 1686-1693.
- Campbell, H., Andrews, N., Brown, K. E. & Miller, E. (2007).** Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol* **36**, 1334-1348.
- Cunha, M. P., Dorea, J. G., Marques, R. C. & Leao, R. S. (2013).** Vaccine adverse events reported during the first ten years (1998-2008) after introduction in the state of Rondonia, Brazil. *Biomed Res Int* **2013**, 853083.
- de Vries, R. D., McQuaid, S., van Amerongen, G., Yuksel, S., Verburgh, R. J., Osterhaus, A. D., Duprex, W. P. & de Swart, R. L. (2012).** Measles immune suppression: lessons from the macaque model. *PLoS Pathog* **8**, e1002885.
- Duclos, P. & Ward, B. J. (1998).** Measles vaccines. A review of adverse events. *Drug Experience* **6**, 435-454.
- Griffin, D. E., Pan, C. H. & Moss, W. J. (2008).** Measles vaccines. *Front Biosci* **13**, 1352-1370.
- Lievano, F., Galea, S. A., Thornton, M., Wiedmann, R. T., Manoff, S. B., Tran, T. N., Amin, M. A., Seminack, M. M., Vagie, K. A., Dana, A. & Plotkin, S. A. (2012).** Measles, mumps, and rubella virus vaccine (M-M-RII): a review of 32 years of clinical and postmarketing experience. *Vaccine* **30**, 6918-6926.
- Miller, C., Andrews, N., Rush, M., Munro, H., Jin, L. & Miller, E. (2004).** The epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis in England and Wales 1990-2002. *Arch Dis Child* **89**, 1145-1148.
- Mina, M. J., Metcalf, C. J., de Swart, R. L., Osterhaus, A. D. & Grenfell, B. T. (2015).** Vaccines. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality. *Science* **348**, 694-699.
- Nandy, R., Handzel, T., Zaneidou, M., Biey, J., Coddy, R. Z., Perry, R., Strebel, P. & Cairns, L. (2006).** Case-fatality rate during a measles outbreak in eastern Niger in 2003. *Clin Infect Dis* **42**, 322-328.
- Poethko-Muller, C. & Mankertz, A. (2013).** [Vaccination coverage against measles and sero-epidemiology of measles-specific IgG antibodies in German children and adolescents]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **56**, 1243-1252.
- Reuter, D. & Schneider-Schaulies, J. (2010).** Measles virus infection of the CNS: human disease, animal models, and approaches to therapy. *Med Microbiol Immunol* **199**, 261-271.
- Schneider-Schaulies, S. & Schneider-Schaulies, J. (2009).** Measles virus-induced immunosuppression. *Curr Top Microbiol Immunol* **330**, 243-269.
- Schonberger, K., Ludwig, M. S., Wildner, M. & Weissbrich, B. (2013).** Epidemiology of Subacute Sclerosing Panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: A Risk Estimation. *PLoS One* **8**, e68909.
- Weissbrich, B., Schneider-Schaulies, J. & ter Meulen, V. (2003).** *Measles and its neurological complications*, Edited by A. Nath & J. R. Berger. New York: Marcel Dekker.