

## // Erhöhtes Fieberkrampfisiko nach Masern-Mumps-Röteln-Varizellen-Impfung //

J. KOCH

K. WEISSER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Für den in den USA eingesetzten kombinierten Masern-Mumps-Röteln-Varizellen (MMRV)-Impfstoff ProQuad® wurde in zwei großen epidemiologischen Studien gezeigt, dass das Risiko für einen Fieberkrampf in einem engen Zeitfenster von fünf bis zwölf Tagen nach der ersten Dosis im Vergleich zur getrennten Verabreichung (MMR+V) etwa zweifach erhöht ist. Fieberkrämpfe sind auch für den in Deutschland verimpften MMRV-Impfstoff Priorix-Tetra® berichtet worden. Es gibt inzwischen Hinweise, dass hier ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Fieberkrämpfe nach der ersten Dosis bestehen könnte. Auf EU-Ebene wurde beschlossen, einen entsprechenden Warnhinweis in die Fachinformation von Priorix-Tetra® aufzunehmen.

### IMPfstoffe

In Deutschland sind seit 2006 zwei kombinierte Lebendimpfstoffe zur gleichzeitigen Immunisierung gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (MMRV) zugelassen (Priorix-Tetra®, GlaxoSmithKline und ProQuad®, Sanofi Pasteur MSD), von denen derzeit nur ein Impfstoff vermarktet wird (Priorix-Tetra®). Daneben sind weiterhin die entsprechenden Dreifachkombinationen (MMR)-Impfstoffe (Priorix® sowie M-M-RVAXPRO®) und die monovalenten Varizellenimpfstoffe (Varilrix® und Varivax®) verfügbar. Die STIKO empfiehlt zwei Impfungen gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen im zweiten Lebensjahr.

Die Unterschiede zwischen den zugelassenen MMRV- und MMR-Impfstoffen liegen in der qualitativen (z. B. der Art der Attenuierung der Impfviren) und der quantitativen Zusammensetzung (siehe Tabelle).

Tabelle: Art und Gehalt der Impfviren in den in Deutschland zugelassenen MMRV- bzw. MMR-Impfstoffen

	Priorix-Tetra®	Priorix®	ProQuad®	M-M-RVAXPRO®
Masernviren	Stamm Schwarz* mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Schwarz* mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Enders' Edmonston* mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Enders' Edmonston* mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>
Mumpsviren	Stamm Jeryl Lynn* mind. 10 <sup>4,4</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Jeryl Lynn* mind. 10 <sup>3,7</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Jeryl Lynn* mind. 10 <sup>4,3</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Jeryl Lynn* mind. 12,5 x 10 <sup>3,0</sup> (entspr. 10 <sup>4,1</sup> ) ZKID <sub>50</sub>
Rötelnviren	Stamm Wistar*** mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Wistar*** mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Wistar** mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>	Stamm Wistar** mind. 10 <sup>3,0</sup> ZKID <sub>50</sub>
Varicella-Zoster-Viren	Stamm OKA*** mind. 10 <sup>3,3</sup> PBE	---	Stamm OKA/Merck*** mind. 10 <sup>3,99</sup> PBE	---

ZKID<sub>50</sub> = Zellkulturinfektionsdosis 50 %

PBE = plaquebildende Einheiten

\* = hergestellt in embryonalen Hühnerzellen

\*\* = hergestellt in humanen diploiden Lungen-Fibroblasten (WI-38)

\*\*\* = hergestellt in humanen diploiden Zellen (MRC-5)

Die beiden eingesetzten Masernstämme Schwarz und Enders' Edmonston sind jeweils weiter attenuierte Viren vom Stamm Edmonston, sie unterscheiden sich nur geringfügig in ihrer Nukleotidsequenz.<sup>1</sup> Ein größerer Unterschied zwischen den beiden MMRV-Impfstoffen besteht in der Varizellenkomponente, die sich sowohl im Gehalt als auch qualitativ in der Art der Attenuierung der Impfvirusstämme unterscheidet, was sich möglicherweise auch klinisch auswirkt.<sup>2</sup>

### **FIEBERKRÄMPFE**

Fieberkrämpfe sind die am häufigsten berichteten neurologischen unerwünschten Reaktionen nach Masernimpfung. So ist bekannt, dass die Rate von Fieberkrämpfen (nicht aber von afebrilen Krampfanfällen) in einem Zeitfenster von 8 bis 14 Tagen nach MMR-Impfung etwa dreifach erhöht ist.<sup>3</sup> Die Raten von Fieber und Fieberkrämpfen nach Masernimpfungen sind jedoch sehr viel geringer als nach Masern-Wildvirus-Erkrankung.

Fieber, unabhängig von der Ursache, senkt die Krampfschwelle. Fieberkrämpfe kommen primär im zweiten und dritten Lebensjahr vor und sind nach derzeitigem Kenntnisstand nicht mit Langzeitschäden verbunden. Bezüglich des Risikos für die Entwicklung von Folgeerkrankungen zeigt sich auch kein Unterschied zwischen Kindern mit Fieberkrampf nach Impfung und Kindern, die einen Fieberkrampf ohne Impfungserfahrung erlitten.<sup>3</sup>

### **DATEN AUS STUDIEN ZU PROQUAD®**

In klinischen Studien vor der Zulassung von ProQuad® wurde bereits eine Zunahme von Fieberreaktionen und Hautausschlag innerhalb von fünf bis zwölf Tagen nach der ersten Impfung mit ProQuad® im Vergleich zur getrennten Verabreichung eines MMR-Impfstoffes und des monovalenten Varizellenimpfstoffs Varivax® beobachtet.<sup>4</sup>

Der Inhaber der Zulassung führte nach der Zulassung eine Sicherheitsstudie in den USA durch<sup>5</sup>: In einer Kohorte von 31.298 Kindern im Alter von 12 bis 60 Monaten, die das erste Mal mit ProQuad® geimpft wurden, wurde die Inzidenz von Fieberkrämpfen ermittelt. Diese wurde mit der Inzidenz in einer historischen Kontrollkohorte der gleichen Größe, die eine erste Impfung mit gleichzeitiger, getrennter Applikation eines MMR-Impfstoffes und Varivax® (MMR + V) erhalten hatten, verglichen. Dabei ergab sich ein etwa zweifach erhöhtes Risiko (relatives Risiko RR = 2,2, 95 %-Konfidenzintervall: 1,04–4,65) für einen Fieberkrampf innerhalb von fünf bis zwölf Tagen nach der Impfung mit ProQuad® (0,7 pro 1.000 Kinder) im Vergleich zur getrennten Verabreichung MMR + V (0,32 pro 1.000 Kinder). Für den Zeitraum innerhalb von 30 Tagen nach Impfung zeigte sich kein Unterschied mehr. Es bestätigte sich auch, dass die Inzidenz von Fieber ebenfalls annähernd zweifach erhöht war. Das erhöhte Risiko entspricht einem zusätzlichen Fall eines Fieberkrampfes in dem oben genannten Zeitfenster nach der ersten Dosis ProQuad® auf 2.600 geimpfte Kinder im Vergleich zur getrennten Impfung MMR + V.

Dieses Ergebnis wurde durch eine weitere Studie des Centers for Disease Control (CDC) in den USA bestätigt.<sup>6</sup> Die Untersuchung umfasste 83.107 Kinder, die zwischen Januar 2006 und Oktober 2008 im Alter von 12 bis 23 Monaten mit ProQuad® geimpft wurden, sowie 376.354 Kinder, die zwischen 2000 und 2008 mit MMR + V, 145.302 Kinder, die nur mit MMR-Impfstoff und 107.744 Kinder, die nur mit Varizellenimpfstoff geimpft worden waren. Es zeigte sich, dass Krampfanfälle und Fieber einen Häufigkeitsgipfel zwischen sieben und zehn Tagen nach einer Impfung, die eine Masernkomponente enthielt, aufwiesen. Ein solcher Gipfel wurde nach alleiniger Varizellenimpfung nicht beobachtet. Das Risiko für

**REFERENZEN**

1. Plotkin, Orenstein, Offit (Eds.): Vaccines. Chapter 18. 5. Auflage. Elsevier 2008
2. Spackova M et al.: Comparative varicella vaccine effectiveness during outbreaks in day-care centres. *Vaccine* 2010;28(3):686-691
3. Barlow WE et al.: The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med.* 2001;345(9): 656-661
4. European Public Assessment Report (EPAR) ProQuad®: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000622/WC500044067.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000622/WC500044067.pdf)
5. Jacobsen SJ et al.: Observational safety study of febrile convulsion following first dose MMRV vaccination in a managed care setting. *Vaccine*. 2009;27(34):4656-4661
6. Klein NP et al.: Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010;126(1):e1-e8
7. CDC. Update: recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) regarding administration of combination MMRV vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(10):258-260
8. Fachinformation Priorix-Tetra®, Stand August 2009

Krampfanfälle und Fieber war sieben bis zehn Tage nach der ersten MMRV-Impfung zweifach höher als nach der getrennten Verabreichung MMR + V (RR = 2,04, 95 %-Konfidenzintervall: 1,44–2,9). Das additive Risiko für einen Fieberkrampf entsprach einem zusätzlichen Fall pro 2.300 Impfungen.

Die Ergebnisse beider Postmarketingstudien werden in der Fachinformation von ProQuad® (genehmigte Fassung vom März 2011) beschrieben und haben in den USA zu Änderungen der Impfpfempfehlung geführt.<sup>7</sup>

**MÖGLICHE URSACHEN FÜR DAS ERHÖHTE RISIKO**

Derzeit ist das in einem kurzen Zeitfenster leicht erhöhte Fieberkrampfisiko von ProQuad® nicht vollständig geklärt. Da bereits in klinischen Studien zur Zulassung eine höhere Masernimmunität der MMRV-Kombination (ablesbar an erhöhten Antikörpertitern) und der damit assoziierten Nebenwirkungen Fieber und Hautausschlag im Vergleich zur MMR-Impfung festgestellt wurden und die Fieberkrämpfe auch zeitlich in dieses Muster passen, wird die Masernkomponente als Auslöser angenommen.

**DATEN AUS STUDIEN ZU PRIORIX-TETRA®**

Für Priorix-Tetra® ist bekannt, dass während eines Zeitraums von vier bis zwölf Tagen nach der Impfung Fieber häufiger auftritt als nach gleichzeitiger Verabreichung der separaten Impfstoffe (MMR + V).<sup>8</sup> Auch Fieberkrämpfe gehören zu den bekannten Nebenwirkungen von Priorix-Tetra®.

Eine Metaanalyse von klinischen Studien mit Priorix-Tetra® weist darauf hin, dass Fieberkrämpfe innerhalb von fünf bis zwölf Tagen nach der ersten Dosis von Priorix-Tetra® häufiger auftreten als nach gleichzeitiger Verabreichung der separaten Impfstoffe (MMR + V). Auch wenn das Ergebnis nicht statistisch signifikant ist, steht es doch im Einklang mit den klinischen Beobachtungen zur erhöhten Rate von Fieber und masernartigem Hautausschlag in diesem Zeitraum. Kein erhöhtes Risiko zeigt sich bei Betrachtung eines größeren Zeitintervalls bis 30 oder 43 Tage nach der ersten Impfung und bei dem Vergleich der jeweils zweiten Impfung.

Wegen der biologischen Plausibilität und der Analogie zu ProQuad® haben die betroffenen EU-Mitgliedsländer im Mai 2011 beschlossen, dass die Ergebnisse der Metaanalyse in der Fachinformation berichtet werden sollen, damit diese bei der Impfscheidung berücksichtigt werden können.

Für Priorix-Tetra® wird derzeit eine epidemiologische Studie zum Risiko von Fieberkrämpfen durchgeführt, in der anonymisierte Krankenkassendaten analysiert werden. Diese Analyse soll das möglicherweise erhöhte Risiko quantifizieren. Ergebnisse werden für 2012 erwartet.

**FAZIT**

Es gibt Hinweise darauf, dass im Zeitraum von fünf bis zwölf Tagen nach der ersten Impfung mit einem MMRV-Kombinationsimpfstoff ein erhöhtes Risiko für Fieberkrämpfe im Vergleich zur getrennten Verabreichung von MMR- und Varizellenimpfstoff (zwei Injektionen beim gleichen Arztbesuch) besteht. Möglicher Auslöser ist die Masernviruskomponente. Besondere Vorsicht ist bei Kindern mit eigener beziehungsweise familiärer Anamnese von Krampfanfällen geboten.