ROBERT KOCH INSTITUT

Epidemiologisches Bulletin

12. Januar 2017 / Nr. 2 AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFEKTIONSKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

Stellungnahme der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI

Fachliche Anwendungshinweise zur Masern-Postexpositionsprophylaxe bei Risikopersonen

Die Masern-Postexpositionsprophylaxe mit Standardimmunglobulinen sollte bei den folgenden Risikopersonen erfolgen bzw. erwogen werden (Die Anwendung erfolgt außerhalb der Zulassung, Off-label-use):

1. Säuglingen im Alter von < 6 Monaten[I]
2. Empfänglichen Schwangeren
3. Immundefizienten Patienten

Zeitraum nach Exposition: so schnell wie möglich, optimal innerhalb von 6 Tagen
Applikation: intravenöse Gabe
Dosierung: 1-mal 400 mg/kg KG

Säuglinge im Alter von 6–8 Monaten erhalten eine aktive Immunisierung mit einem MMR-Impfstoff (Off-label-use bis zum Alter von 8 Monaten).

1. Einleitung

Diese Anwendungshinweise sollen die behandelnden Ärzte bei der Indikationsstellung und der Durchführung der Postexpositionsprophylaxe von Masern unterstützen. Sie erläutern die Empfehlungen der STIKO zur postexpositionellen Prophylaxe durch die Gabe von Immunglobulinen (Tabelle 3 der STIKO-Empfehlungen) und ersetzen die entsprechenden Passagen zu den Masern des Textes „Passive Immunisierung“ zu „Empfohlene immunprophylaktische Maßnahmen bei Auftreten von Erkrankungen an Masern, Mumps und Röteln in Kindereinrichtungen und Schulen“ (*Epid. Bull.* 29/2001 vom 20. Juli 2001, S. 223).

Bei der Gabe von Immunglobulinen[II] zur Verhinderung von Masern handelt es sich um eine Notfallmaßnahme. Sie ist indiziert für ungeschützte Personen mit hohem Komplikationsrisiko, für die eine aktive Immunisierung kontraindiziert ist und die Kontakt zu einem Masern-Erkrankten in der Ansteckungsphase hatten. Da das interventionelle Zeitfenster nach der Exposition kurz ist, muss die Indikation zur Immunglobulingabe so schnell wie möglich nach Kontakt erfolgen.

Zurzeit ist in Deutschland kein Immunglobulin-Präparat mit der Indikation der Postexpositionsprophylaxe zur Verhinderung oder Abschwächung von Masern zugelassen. Eine routinemäßige Überprüfung des Masern-Antikörper-Titers in

[I] Siehe dazu auch das Kapitel 5.4 zur Masern-Postexpositionsprophylaxe bei Säuglingen im Alter von 6–10 Monaten.

[II] Spezifische Immunglobuline, die angereicherte IgG-Antikörper gegen Masern-Antigene enthalten (sogenannte Hyperimmunglobuline) sind nicht mehr verfügbar. Bei den verfügbaren Immunglobulin-Präparaten handelt es sich um Standard-Immunglobuline. In diesen Anwendungshinweisen wird dafür der Begriff „Immunglobuline“ verwendet.

Diese Woche 2/2017

Stellungnahme der STIKO am RKI
Fachliche Anwendungshinweise zur Masern-Postexpositions-prophylaxe bei Risikopersonen

Gehäuftes Auftreten von Hepatitis-A-Erkrankungen bei MSM

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten 51. Woche 2016

Update vom 02.11.2026

Einige Immunglobulinpräparate, die intravenös verabreicht werden, sind inzwischen für die Indikation einer Prä- und Postexpositionsprophylaxe gegen Masern bei empfänglichen Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren zugelassen, bei denen eine aktive Immunisierung kontraindiziert ist oder nicht empfohlen wird. Die Anwendung dieser Immunglobulinpräparate zur Masernprophylaxe ist somit von der jeweiligen Zulassung gedeckt.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung 17

2. Hintergrund 18

3. Empfehlung 19
3.1. Indikationsgruppen 19

4. Allgemeine Hinweise 19
4.1. Wann ist von einer ausreichenden Immunität gegen Masern auszugehen? 19
4.2. Definition eines Masernkontaktes 19
4.3. Sicherung der Masern-Diagnose bei der bereits erkrankten Person 19
4.4. Zeitraum der Anwendung 20
4.5. Applikation 20
4.6. Dosierung des Immunglobulins 20
4.7. Zeitintervall bis zur aktiven Immunisierung 20

5. Postexpositionelle Immunglobulingabe bei Säuglingen unter 6 Monaten 20
5.1. Einschätzung der Immunität 20
5.2. Zeitintervall nach Postexpositionsprophylaxe bis zur aktiven Immunisierung 21
5.3. Rationale der Empfehlung 21
Komplikationen der Masern 21
5.4. Sonderfall: Masern-Postexpositionsprophylaxe bei Säuglingen im Alter von 6–10 Monaten 21
5.4.1 Einschätzung der Immunität 21
5.4.2 Empfohlene Maßnahmen 21

6. Postexpositionelle Immunglobulingabe bei Schwangeren 21
6.1. Einschätzung der Immunität 21
6.2. Rationale der Empfehlung 22
Komplikationen der Masern 22

7. Postexpositionelle Immunglobulingabe bei immundefizienten Patienten mit Kontraindikation für eine aktive Masern-Immunisierung 22
7.1. Einschätzung der Immunität 22
7.2. Rationale der Empfehlung 22
Komplikationen der Masern 22

8. Sicherheit und Wirksamkeit der Immunglobulingabe nach Masernkontakt 22
8.1. Bewertung der eingeschlossenen Daten 23
8.2. Schlussfolgerungen der STIKO 23

Immunglobulinen gibt es in Europa nicht. Auch in Deutschland liegen keine offiziellen Angaben zu Konzentrationen von Masern-IgG-Antikörperwerten in einzelnen Chargen der auf dem Markt erhältlichen Immunglobuline vor, ebenso wenig besteht eine Festlegung für einen Minimaltiter für Masern-Antikörper, der in einem Immunglobulin enthalten sein muss. Es ist deshalb möglich, dass die zurzeit auf dem Markt befindlichen Präparate in Bezug auf eine Postexpositionsprophylaxe nach Masernkontakt weniger wirksam sind, als dies in früheren Studien beschrieben wurde.

Die STIKO hat die verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Immunglobulinen zur Masern-Postexpositionsprophylaxe geprüft und bewertet. Obwohl kaum aktuelle klinische Studien vorliegen und die Qualität der Evidenz älterer Studien niedrig ist, hält sie mangels therapeutischer Alternativen an ihrer Empfehlung fest, bei definierten Risikopersonen zur Postexpositionsprophylaxe Immunglobuline zu verabreichen (Off-label-use).

2. Hintergrund

Bereits seit den 1930er Jahren wurden Immunglobuline zur Postexpositionsprophylaxe verwendet, um Masern zu verhindern oder abzuschwächen und damit Komplikationen bei individuell gefährdeten Personen, insbesondere bei Kindern unter 5 Jahren zu vermeiden.[1] Man verwendete dazu z. B. Serum von Patienten, die gerade Masern

durchgemacht hatten (Rekonvaleszentenserum). Die Wirksamkeit wurde dabei in vielen, auch kontrollierten Studien nachgewiesen, insbesondere wenn das Serum innerhalb von 6 Tagen nach dem ersten Kontakt mit einem Masernerkrankten verabreicht worden war.[2–9] Als Kontrollmaßnahme zur Eindämmung von Masernausbrüchen ist die Gabe von Immunglobulinen hingegen nicht geeignet.

Autoren eines systematischen Reviews der *Cochrane-Collaboration* aus dem Jahr 2014 kamen zu dem Schluss, dass die Gabe von Immunglobulinen innerhalb von 7 Tagen nach Kontakt das Risiko an Masern zu erkranken, verglichen mit keiner Intervention, deutlich senken kann.[10] Der Review berücksichtigte insbesondere Studien aus der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts.

Seit Einführung der Standardimpfung gegen Masern und der dadurch geringer werdenden Viruszirkulation ist der durchschnittliche Masern-Antikörper-Titer in der Bevölkerung gesunken. Der Masern-Antikörper-Titer nach Maserninfektion ist in der Regel höher als nach einer Masernimpfung.[11] Dies führt einerseits dazu, dass die heute zum großen Teil gegen Masern geimpften Mütter ihren Kindern einen geringeren und kürzeren Nestschutz verleihen, der durchschnittlich nur noch 3 Monate anhält.[12–14] Andererseits ist auch die Konzentration der Masern-Antikörper in den aus menschlichen Spenderseren hergestellten Immunglobulin-Präparaten gesunken, da der Anteil der gegen Masern geimpften Spender gestiegen ist.[15–16]

Der Erfolg einer passiven Immunisierung in Bezug auf die Verhinderung oder Abschwächung von Masern ist von der zeitnahen Gabe, von der Konzentration der Masern-Antikörper in den Immunglobulin-Präparaten und von der verabreichten Dosis abhängig.[7]

Das Risiko schwerwiegender Komplikationen von Masern ist generell bei Kindern unter 5 Jahren und Erwachsenen über 20 Jahren am höchsten. Darüber hinaus, gehen die Masern gerade bei Personen, bei denen eine aktive Immunisierung gegen Masern kontraindiziert ist, mit einer besonders hohen Komplikationsrate einher.

3. Empfehlung

Die STIKO empfiehlt **bei kontraindizierter aktiver Immunisierung** nach Masernexposition innerhalb von 6 Tagen eine passive Immunisierung mit Immunglobulinen für folgende ungeschützte Personen mit hohem Komplikationsrisiko:

3.1. Indikationsgruppen:

1. Säuglinge im Alter von < 6 Monaten (s. ab S. 20)
2. Empfängliche Schwangere[III] (s. S. 21 und Tabelle 1, S. 21)
3. Immundefiziente Patienten (s. S. 22)

Die Immunglobulingabe kann für weitere Patienten entsprechend ihrer individuellen gesundheitlichen Situation sinnvoll sein. Es liegt in der Verantwortung der Ärztin/des Arztes, diese Patienten auf die Schutzmöglichkeit einer Immunglobulingabe hinzuweisen.

4. Allgemeine Hinweise

4.1. Wann ist von einer ausreichenden Immunität gegen Masern auszugehen?

Bei immunkompetenten Personen kann eine ausreichende Immunität mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, wenn mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt ist:

- nach 2-maliger Impfung mit einem Masernvirus-haltigen Impfstoff
- es liegt ein positiver IgG-Antikörper-Titer gegen Masern vor
- bei Geburt vor 1971

Cave: Bei immundefizienten Patienten kann trotz des Vorliegens der oben genannten Bedingungen eine Immunität gegen Masern fehlen. Andererseits sind regelmäßig IgG-substituierte Patienten in der Regel gut gegen die Masern geschützt. Im Falle einer Masernexposition sollte deshalb bei immundefizienten Patienten Rücksprache mit den behandelnden Spezialisten gehalten werden.

4.2. Definition eines Masernkontaktes

Unter folgenden Bedingungen ist ein Masernkontakt (= Exposition) gegeben und es besteht die Gefahr für eine Übertragung von Masernviren:

- jeglicher direkter Kontakt zu Masernerkrankten während deren Ansteckungsphase (3–5 Tage vor bis 4 Tage nach Auftreten des Exanthems*)
- Aufenthalt in einem Raum, in dem sich ein Masnerkrankter < 2 h davor aufgehalten hat.[IV]

4.3. Sicherung der Masern-Diagnose bei der bereits erkrankten Person

Die Gabe eines Immunglobulins ist *nicht* von der labordiagnostischen Sicherung der Masern bei der bereits erkrankten Person abhängig. Eine generelle Risikoeinschätzung kann jedoch wie folgt vorgenommen werden:

---

* Anmerkung: Unmittelbar vor Erscheinen des Exanthems ist die Kontagiösität am größten. Insbesondere bei Kontakten zu Masernerkrankten im Haushalt erfolgt die Virusübertragung häufig bereits vor Ausbruch des Masernexanthems

[III] „Empfängliche Schwangere" bedeutet: keine stattgehabte zweifache Impfung und kein vorliegender Laborbefund eines positiven IgG-Antikörper-Titers

[IV] In Räumen mit niedriger Luftfeuchtigkeit konnte Masernvirus noch zwei Stunden nach Anwesenheit einer an Masern erkrankten Person nachgewiesen werden.[30] Daten zu einer längeren Überlebensfähigkeit von Masernvirus in Raumluft liegen nicht vor.

- Hatte die exponierte Person im Rahmen eines bekannten Masernausbruchs Kontakt zu einer bereits an Masern erkrankten Person? Hier ist die Wahrscheinlichkeit einer akuten Maserninfektion hoch. Der Labornachweis der Masern bei der bereits erkrankten Person ist in diesem Fall nicht unbedingt notwendig.
- Bei Verdacht auf sporadisch aufgetretene akute Masern bei der bereits erkrankten Person ist die Laborbestätigung sinnvoll, da die klinische Diagnose der Masern bei sporadischen Fällen unzuverlässig ist. Besonders geeignet dafür ist der PCR-basierte Nachweis von Virus-RNA im Rachenabstrich, Urin oder in der Zahntaschenflüssigkeit (Entnahmesets können vom Nationalen Referenzzentrum (NRZ) am RKI bezogen werden[V]). Da der PCR-Nachweis jedoch nicht von allen Laboren angeboten wird, ist eine zeitnahe Diagnosestellung in vielen Fällen nicht realistisch und sollte keinen Behandlungsaufschub begründen.

4.4. Zeitraum der Anwendung

Die Schutzwirkung eines Immunglobulins nach Masernkontakt ist umso effektiver, je früher die Gabe innerhalb von 6 Tagen nach Kontakt erfolgt. Eine spätere Gabe (7–9 Tage) kann die Symptome der auftretenden Erkrankung abschwächen, eine Gabe ab dem 10. Tag nach Exposition ist vermutlich nicht mehr wirksam.[2,6,10,17]

4.5. Applikation

Die intravenöse (i. v.) Anwendung wird schneller systemisch wirksam als eine intramuskuläre (i. m.) bzw. subkutane (s. c.) Gabe. Zudem ist die i. v. Gabe weniger schmerzhaft und das notwendige Volumen kann für eine s. c.- bzw. i. m.-Gabe unter Berücksichtigung der empfohlenen Dosierung in Abhängigkeit von der Konzentration des Produktes groß sein.

4.6. Dosierung des Immunglobulins

Es sollen einmalig 400 mg/kg KG i. v. verabreicht werden.

Die Berechnung der Dosierung basiert auf einer aktuellen Untersuchung des NRZ für Masern, Mumps, Röteln am RKI zu Konzentrationen Masernvirus-neutralisierender Antikörper in den 8 derzeit (Stand: November 2016) auf dem deutschen Markt erhältlichen IgG-Produkten zur intravenösen Applikation. Diese ergab, adjustiert auf 50 g IgG/l, eine neutralisierende Kapazität von mindestens 7 IU/ml.

Unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik von IgG-Antikörpern[16] sollten mit dieser Dosierung ausreichende Talspiegel im Blut bis zu 4 Wochen nach Gabe erreicht werden (postulierte Halbwertszeit von 22 Tagen). Bei der oben empfohlenen Dosierung von 1-mal 400 mg/kg KG wird berücksichtigt, dass die spezifische und individuelle Pharmakokinetik des Masern-IgGs abweichen kann und seine Konzentration in den Produktchargen variabel ist.

4.7. Zeitintervall bis zur aktiven Immunisierung

Nach Immunglobulingabe ist eine nachfolgende aktive Immunisierung mit Virus-Lebendimpfstoffen wie z. B. gegen Masern, Röteln, Mumps und Varizellen für einige Monate nicht sicher wirksam. Das einzuhaltende Zeitintervall ist abhängig von der Dosierung der Immunglobuline. Bei einer Dosierung von 1-mal 400 mg/kg KG sollte für 8 Monate eine aktive Immunisierung mit einem MMR(V)-Impfstoff vermieden werden.[19] Dies ist bei der Indikationsstellung und Planung nachfolgender Lebendimpfungen zu berücksichtigen.

5. Postexpositionelle Immunglobulingabe bei Säuglingen unter 6 Monaten

5.1. Einschätzung der Immunität

Nach einer Wildvirusinfektion werden – wie auch nach Impfungen – Antikörper produziert, die während der Schwangerschaft aktiv etwa ab der 17. Schwangerschaftswoche auf das Ungeborene über die Plazenta übertragen werden.[18] Eine durch Impfung erworbene Immunität der Mütter führt im Vergleich zu einer Wildvirusinfektion zu einem geringeren und verkürzten Nestschutz bei Säuglingen. Dieser dauert im Mittel etwa 3 Monate an, kann aber auch schon früher an Wirksamkeit verlieren. Der Nestschutz bei Säuglingen von Müttern mit durchgemachten Masern hält in der Regel etwa zwei Monate länger.[13] Kinder von seronegativen Müttern haben keinen Nestschutz. Aktuelle Meldedaten des RKI zur Masern-Epidemiologie in Deutschland haben gezeigt, dass die Inzidenz der Masern bei Kindern in den ersten beiden Lebensjahren deutlich höher liegt als in den anderen Altersgruppen. Von 685 Säuglingen, die in den Jahren 2006–2015 in Deutschland an Masern erkrankten und deren Daten übermittelt wurden, waren ca. 5 % < 3 Monate, ca. 28 % 4–7 Monate und ca. 67 % 8–12 Monate alt.

Aus diesem Grund ist es ratsam, nicht auf den Nestschutz zu vertrauen, sondern bei allen Kindern unter 6 Monaten bei frühem Bekanntwerden eines Masernkontaktes sofort eine Masern-IgG-Bestimmung vorzunehmen (s. Anhang, S. 25). Ist das Ergebnis positiv, so kann von einem Schutz vor Masern ausgegangen werden. Ist es negativ, folgt sofort die Immunglobulingabe.

Die Laboruntersuchung sollte die rechtzeitige Gabe von Immunglobulinen nicht gefährden. Wenn ausreichend Zeit für eine Laboruntersuchung besteht, verhindert sie jedoch bei positivem Ergebnis eine unnötige Immunglobulin-Gabe (Gabe bei bestehendem Nestschutz).

Es sollte deshalb gewährleistet sein, dass das Ergebnis der Laboruntersuchung innerhalb von 3 Tagen nach Exposition vorliegt. Wenn dieser Zeitraum nicht eingehalten werden kann, sollte die sofortige Immunglobulingabe erfolgen, ohne auf das Laborergebnis zu warten.

[V] Link zur Website des Nationalen Referenzzentrums MMR am RKI: www.rki.de/nrz-kl > Masern, Mumps, Röteln > Entnahmesets

5.2. Zeitintervall nach Postexpositionsprophylaxe bis zur aktiven Immunisierung

Bei immunkompetenten Säuglingen im Alter unter 6 Monaten ist nach i. v.-Immunglobulingabe mit einer Dosierung von 1-mal 400 mg/kg KG die aktive Immunisierung mit einem masernhaltigen Impfstoff über einen Zeitraum von 8 Monaten nicht sicher wirksam.[19–20]

Bei fortbestehendem Risiko für eine Maserninfektion, d. h. bei regional weiter gehäuft auftretenden Masernfällen, kann eine aktive Immunisierung auch nach einem kürzeren zeitlichen Abstand als 8 Monate sinnvoll sein, sofern der Säugling dann mindestens 9 Monate alt ist. Nach einer ersten aktiven Immunisierung mit einem verkürzten Intervall zur vorausgegangenen i. v.-Immunglobulingabe sollten zwei weitere MMR(V)-Impfungen verabreicht werden, die **erste** davon:

- nicht vor dem Alter von 11 Monaten **und**
- frühestens 8 Monate nach der vorausgegangenen i. v.-Immunglobulingabe **und**
- mindestens 4 Wochen nach der vorausgegangenen MMR-Impfung.

5.3. Rationale der Empfehlung

Komplikationen der Masern: In Industriestaaten treten als Komplikationen der Masern insbesondere bei Kindern unter 5 Jahren häufig Mittelohrentzündungen und Pneumonien sowie Durchfälle auf. Bei einem von 1.000–2.000 Masernpatienten wird eine Enzephalitis beobachtet. Bei Kindern, welche in den ersten 5 Lebensjahren in Deutschland an Masern erkrankten, lag das Risiko in der Folge an einer subakuten sklerosierenden Panenzephalitits (SSPE) zu erkranken bei 1 : 1.700–1 : 3.300 Erkrankungen.[21]

5.4 Sonderfall: Masern-Postexpositionsprophylaxe bei Säuglingen im Alter von 6–10 Monaten

5.4.1 Einschätzung der Immunität (s. auch 5.1.)

Studien belegen, dass eine aktive Immunisierung gegen Masern bei einem Kind im Alter ab 6 Monaten gerechtfertigt sein kann, da in diesem Alter mit einer hohen Wahrscheinlichkeit den Impferfolg gefährdende Wechselwirkungen mit den mütterlichen Antikörpern nicht mehr zu erwarten sind.[22–23,31] Serologische Untersuchungen vor der aktiven Immunisierung sind nicht notwendig.

5.4.2 Empfohlene Maßnahmen

Säuglinge im Alter von 6–8 Monaten: Eine aktive Immunisierung mit einem MMR(V)-Impfstoff kann im Alter von 6–8 Monaten ausnahmsweise (Off-label-use) innerhalb von drei Tagen nach Masernkontakt zur Verhinderung oder Abschwächung der Masern verabreicht werden. Bei 1. MMR-Impfung im Alter von 6–8 Monaten sollten zwei weitere MMR(V)-Impfungen folgen. Die 2. und 3. Impfung erfolgen im Alter von 11–14 und 15–23 Monaten.

Nach individueller Risiko-Nutzen-Abwägung können im Alter von 6–8 Monaten alternativ zur 1. aktiven Immunisierung Immunglobuline verabreicht werden, zum Beispiel, wenn der optimale Zeitpunkt von drei Tagen nach Kontakt für die Gabe einer aktiven Immunisierung versäumt wurde.

Säuglinge im Alter ab 9 Monaten: Im Alter ab 9 Monaten sollte grundsätzlich (unter Beachtung der Kontraindikationen) innerhalb von drei Tagen nach Kontakt mit einem Masernerkrankten eine aktive Immunisierung mit einem MMR(V)-Impfstoff verabreicht werden. Bei der ersten MMR(V)-Impfung im Alter von 9–10 Monaten sollte die 2. Impfung im Alter von 12 Monaten erfolgen.

6. Postexpositionelle Immunglobulingabe bei Schwangeren

6.1. Einschätzung der Immunität

Meldedaten des RKI zeigen seit 2012, dass über die Hälfte der Masernfälle bei Jugendlichen über 15 Jahre und jungen Erwachsenen auftreten. Diese Fälle betreffen überwiegend bisher ungeimpfte Personen. Gründe dafür sind, dass empfohlene Impfungen versäumt wurden und eine Wildvirusinfektion aufgrund der rückläufigen Masern-Viruszirkulation in Deutschland nicht früher stattgefunden hat. Personen, die vor 1971 geboren wurden, haben mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Wildviruserkrankung durchgemacht.

Bei Schwangeren ist eine Immunität gegen Masern anzunehmen, wenn sie zwei dokumentierte Impfungen gegen Masern oder einen serologischen Laborbefund einer Immunität gegen Masern (Masern-IgG-Antikörper positiv) aufweisen. In diesen Fällen sind nach Masernkontakt keine weiteren Maßnahmen erforderlich.

Wenn bei Schwangeren **jeglichen Alters** keine oder nur eine Masernimpfung dokumentiert ist oder wenn der Status der Masernimmunität unbekannt ist, sollte eine Masern-IgG-Antikörper-Bestimmung vorgenommen werden (s. Anhang, S. 25). Ist das Ergebnis positiv, so kann

Anamnese	Vorgehen	
	Masern-Serologie[a,b]	Immunglobulin-Gabe
Schwangere ist ungeimpft	IgG + IgM	Ja, wenn IgG negativ
Schwangere hat unbekannten Immunstatus	IgG + IgM	Ja, wenn IgG negativ
Schwangere hat EINE dokumentierte Impfung gegen Masern	IgG + IgM	Ja, wenn IgG negativ
Schwangere hat ZWEI dokumentierte Impfungen gegen Masern	Nein	Nein
Schwangere hat Maserninfektion durchgemacht (anamnestische Angabe)	IgG + IgM	Ja, wenn IgG negativ
Schwangere hat laborbestätigte durchgemachte Maserninfektion	Nein	Nein

Tab. 1: Immunglobulingabe für Masern-exponierte Schwangere

[a] Eine Immunglobulingabe sollte trotz Labordiagnostik innerhalb von 6 Tagen erfolgen.

[b] IgM-Antikörper treten ggf. früher als IgG-Antikörper auf und werden im Gegensatz zu IgG nicht passiv übertragen. Daher kann die IgM-Bestimmung wichtige ergänzende Informationen liefern.

Hinweis
In der Fußnote [a] musste die zeitliche Angabe zur Immunglobulin-Gabe nach Exposition auf „6 Tage" korrigiert werden.

Hinweis
In diesem Absatz musste die zeitliche Angabe zur Immunglobulin-Gabe nach Exposition auf „6 Tage" korrigiert werden.

von einem Schutz vor Masern ausgegangen werden. Ist das Ergebnis negativ, sollte sofort die Immunglobulingabe erfolgen. Es sollte dabei gewährleistet sein, dass trotz Laboruntersuchung die eventuelle Gabe von Immunglobulinen innerhalb von 6 Tagen *nach Exposition* erfolgen kann. Wenn dieser Zeitraum nicht eingehalten werden kann, sollte sofort die Immunglobulingabe erfolgen (s. Tab. 1, S. 21).

6.2. Rationale der Empfehlung

Komplikationen der Masern: Erkenntnisse aus wenigen kontrollierten Studien im Rahmen von Masernausbrüchen deuten darauf hin, dass schwangere Frauen ein erhöhtes Risiko haben, Komplikationen durch Masern zu erleiden. Masern können während der Schwangerschaft mit einer erhöhten Abortrate und Frühgeburtlichkeit assoziiert sein. Mütterliche Masern führen nicht zu Fehlbildungen beim Kind.[24]

7. Postexpositionelle Immunglobulingabe bei immundefizienten Patienten mit Kontraindikation für eine aktive Masern-Immunisierung

7.1. Einschätzung der Immunität

Bei immundefizienten Patienten mit einer Kontraindikation für eine MMR-Lebendimpfung sollte die Indikation für die Gabe eines Immunglobulins nach Masernkontakt so schnell wie möglich geprüft und ggf. vorgenommen werden. Die Masern-Immunität immundefizienter Patienten ist abhängig von der individuellen und zuweilen hochkomplexen Ursache der Immundefizienz und ihrer spezifischen Therapie (z. B. Immunglobulin-Substitution) sowie von der Anzahl und dem Zeitpunkt früherer Masernimpfungen. Aus diesem Grund sollte vor einer Labordiagnostik oder der Verabreichung der Immunglobuline der behandelnde Spezialist zu Rate gezogen werden. Auch eine Immunglobulingabe mehr als 6 Tage nach Masernkontakt ist zu erwägen, da diese die Masern immer noch abschwächen bzw. möglicherweise das Risiko für Komplikationen reduzieren kann (s. 7.2). Im Zweifelsfall sollte man sich für eine Immunglobulingabe entscheiden.

7.2. Rationale der Empfehlung

Komplikationen der Masern: Besonders schwerwiegend, atypisch und bisweilen tödlich können die Masern bei Patienten mit einer primären oder sekundären Immundefizienz verlaufen. Als besonders schwere Komplikationen gelten die progressive Einschlusskörperchen-Enzephalitis und Pneumonien.[25–27] Auch Lebendimpfstoffe können bei Menschen mit bestimmten angeborenen oder erworbenen Störungen des Immunsystems durch eine unkontrollierte Vermehrung der abgeschwächten Erreger des Impfstoffes zu schweren und sogar tödlichen Infektionen führen und sind daher bei diesen Krankheiten kontraindiziert. Beispiele für derartige Immundefekte sind:

- ▶ Patienten mit primären Immundefekten der spezifischen Abwehrfunktionen (z. B. schwere T-zelluläre Immundefekte, kombinierte T- und B-Zell-Defekte).
- ▶ Patienten mit sekundären Immundefekten:
  - Patienten mit einer immunsuppressiven Chemotherapie bei malignen Erkrankungen,
  - Patienten mit einer Knochenmarks-/Stammzelltransplantation und einer immunsuppressiven myeloablativen Chemotherapie (mindestens innerhalb der ersten zwei Jahre nach Transplantation),
  - Patienten mit Organtransplantation und einer immunsuppressiven Therapie,
  - Patienten mit einer hochdosierten Steroidtherapie, die weniger als drei Monate her ist,
  - Patienten mit anderen Arten einer hochdosierten immunsuppressiven Therapie allein oder in Kombination mit Steroiden (z. B. Azathioprin, Cyclosporin, Methotrexat, etc.).[28]

Folgendes ist grundsätzlich zu beachten:

- ▶ Grundsätzliche Voraussetzung für einen Impferfolg und die Begrenzung des Impfrisikos ist ein kompetentes adaptives Immunsystem. Impfrisiken und ein zu erwartender Impferfolg müssen bei Patienten mit einem primären oder sekundären Immundefekt sorgfältig abgewogen werden.
- ▶ Viele der Patienten verfügen trotz einer bekannten Störung des Immunsystems ggf. über eine ausreichende Immunität gegen Masern aufgrund einer durchgemachten Infektion, Impfung oder einer regelmäßigen Immunglobulin-Substitutionstherapie.
- ▶ Eine MMR-Lebendimpfung zur Postexpositionsprophylaxe bei einem primären oder sekundären Immundefekt sollte **nur in Absprache mit den behandelnden Spezialisten erfolgen.**
- ▶ Gerade Patienten mit (insbesondere partiellen) Störungen des Immunsystems können in besonderer Weise von Impfungen profitieren. Bei einigen (auch primären) Immundefekten sind MMR(V)-Lebendimpfungen durchaus möglich. Patienten mit isolierten Defekten der unspezifischen Abwehr können im Einzelfall mit Lebendvakzinen geimpft werden.[27]

8. Sicherheit und Wirksamkeit der Immunglobulingabe nach Masernkontakt

Als Ausgangsbasis für die Suche, Aufbereitung und Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz diente ein systematischer Review der *Cochrane-Collaboration* aus dem Jahr 2014.[10] Im Rahmen dieses Reviews wurde eine systematische Literaturrecherche bis August 2013 durchgeführt. Der *Cochrane*-Review hatte zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von intramuskulär oder intravenös applizierten Immunglobulinen als passive Postexpositionsprophylaxe zur Verhinderung oder Abschwächung von Masern zu untersuchen. Dabei wurde ein postexpositioneller Zeitraum von 7 Tagen gewählt, abweichend von internationalen Empfehlungen, welche den Zeitraum auf 6 Tage begrenzen. Der Review schloss randomisierte und quasi-randomisierte sowie prospektive, nicht randomisierte Kohortenstudien ein. In den Review gingen 13 Studien mit insgesamt

3.925 Probanden ein, von denen 11 Studien in der Vorimpfära bis 1970 publiziert worden waren.

Um eine aktualisierte Einschätzung der Wirksamkeit und Sicherheit der Immunglobuline anhand auch der seit 2013 publizierten Studien vornehmen zu können, führte die STIKO-Geschäftsstelle eine erneute systematische Literaturrecherche unter Berücksichtigung der Methodik des bereits vorliegenden *Cochrane*-Reviews in den Datenbanken *Cochrane, Medline, Embase, SciSearch, INAHTA, GLOBAL Health* und *Biosis* durch. Ferner fand eine weitere Handsuche statt. Die Recherchen ergaben keine weiteren, aktuell publizierten kontrollierten Studien, die in einem erneuten systematischen Review hätten berücksichtigt werden können (Suche bis 15. Oktober 2015).

8.1. Bewertung der eingeschlossenen Studien

Elf der 13 Studien wurden im Zeitraum von 1920–1972 publiziert, in einer Zeit also, in der die aktive Immunisierung noch nicht oder kaum durchgeführt wurde und der Gehalt der Antikörper gegen Masern in den Immunglobulinen höher war als in der Impfära und damit möglicherweise von einer höheren Wirksamkeit auszugehen ist. Nur zwei Studien wurden im Zeitraum nach Einführung von Routineimpfungen gegen Masern publiziert, nämlich in den Jahren 2001 und 2009.[8,29]

Vier Studien beschrieben die Wirksamkeit von Immunglobulinen bei Kindern < 12 Monaten, diese Altersgruppe war zu 5–50 % unter den Probanden dieser vier Studien vertreten. Vier Studien gaben kein Alter der Probanden an, fünf Studien keine klare Altersspanne, davon zwei Studien, die auch Probanden jünger als 6 Monate aufgenommen hatten. Nur eine Studie berücksichtigte auch Erwachsene.

Ein möglicher Masernkontakt wurde in den Studien unterschiedlich definiert, zumeist fand dieser im Rahmen einer Krankenhausbehandlung oder als Haushaltskontakt statt.

In eine Subgruppen-Metaanalyse zur Wirksamkeit von Immunglobulinen versus keine Therapie wurden sieben Studien mit unterschiedlichen Blutprodukten (Erwachsenenserum, Rekonvaleszentenserum und Gammaglobulin) und unterschiedlicher Dosierung in Abhängigkeit vom Alter und Gewicht der Probanden (n = 1.432) einbezogen. Unter diesen Studien befand sich auch eine Studie aus dem Jahr 2009.[8] Eine der sieben Studien bezog auch Kinder im Alter von unter 6 Monaten ein.[4]

Keine der eingeschlossenen Studien hatte zum Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Immunglobulinen speziell bei Schwangeren oder immundefizienten Patienten zu untersuchen.

Die Autoren des *Cochrane*-Reviews kamen zu dem Schluss, dass die Gabe von Immunglobulinen bei empfänglichen Personen das Risiko an Masern zu erkranken um 48 % (Erwachsenenserum) bis 83 % (Immunglobuline) verringert, wenn die Gabe innerhalb von 7 Tagen nach Exposition erfolgt. Die Autoren der aktuelleren Studie aus dem Jahr 2009 folgerten, dass eine intramuskuläre Gabe eines Immunglobulins gegenüber keiner weiteren Therapie das Risiko der Masern um 76 % bei empfänglichen Personen verringern kann, wenn die Gabe innerhalb von 7 Tagen nach Exposition erfolgt.[8] Endo et al. errechneten, dass das Risiko an Masern zu erkranken nach Gabe von Immunglobulinen (0,33 ml/kg KG) mit einem Gehalt an Masern-IgG Antikörpern von 16 IU/ml 57 % (8 von 14) betrug, bei 33 IU/ml 17 % (1 von 6) und bei ≥ 40 IU/ml 0 % (0 von 12).[29] Bei Patienten mit erfolgreicher Masern-Prävention wurden im Mittel 11 IU/kg verabreicht. Die Gabe von Immunglobulinen (Erwachsenenserum und Rekonvaleszentenserum) bei Kindern unter 6 Monaten ergab in einer nicht randomisierten Kohortenstudie aus dem Jahr 1923 eine Senkung des Masern-Erkrankungsrisikos um 54 %.[4]

Die Wirksamkeit der Immunglobuline ist dosisabhängig. Eine minimale effektive Dosis von Masern-Antikörpern in den Immunglobulinen zur Postexpositionsprophylaxe konnte von den Autoren des *Cochrane*-Reviews anhand der vorliegenden Studien jedoch nicht ermittelt werden.

Es konnten keine Aussagen hinsichtlich der Wirksamkeit von postexpositioneller aktiver Immunisierung im Vergleich zu Immunglobulinen getroffen werden.

Keine der in den *Cochrane*-Review eingeschlossenen 13 Studien berichtete über schwere unerwünschte Ereignisse bei den Probanden. Zuweilen wurde über ein urtikarielles Exanthem, Fieber, Muskelsteifheit und lokale Rötungen und Verhärtungen nach der Gabe der Immunglobuline berichtet.

Hinsichtlich der Bewertung der Sicherheit von Immunglobulinen kamen die Autoren des Reviews zu dem Schluss, dass das Design der Studien nicht darauf ausgelegt war, unerwünschte Wirkungen hinreichend zu untersuchen.[10] Jedoch kann in Analogie zur breiten Anwendung von Standardimmunglobulinen für andere Indikationen auf eine vergleichbare Verträglichkeit auch bei der postexpositionellen Masernprophylaxe geschlossen werden.

8.2. Schlussfolgerungen der STIKO

Insgesamt belegen die verfügbaren Daten eine messbare Wirksamkeit von Immunglobulinen hinsichtlich der Verhinderung von Masern bei rechtzeitiger Applikation innerhalb von 6 Tagen nach Exposition. Allerdings sind die Aussagen in der einzigen zur Verfügung stehenden Studie zur Wirksamkeit bei Kindern unter 6 Monaten aufgrund der wenigen verfügbaren Daten, des lang zurückliegenden Studienzeitraumes und der verwendeten Methodik mit Zurückhaltung zu bewerten.[4] Es liegen kaum Daten zur Wirksamkeit bei Erwachsenen und für die Zeit nach 1970 (Impfära) vor. Trotz dieser Einschränkungen bekräftigt die STIKO angesichts der hohen Komplikationsrate und des Mangels an anderen wirksamen Interventionen zur Abschwächung oder Verhinderung von Masern in den genannten Risikogruppen ihre Empfehlung, Personen mit einer Kontraindikation für aktive Immunisierungen passiv mit Immunglobulinen vor Masern zu schützen.

Literatur

1. Young MK, Cripps AW: Passive immunization for the public health control of communicable diseases. Current status in four high-income countries and where to next. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2013;9(9):1885–1893
2. Zingher A, Mortimer P: Convalescent whole blood plasma and serum in the prophylaxis of measles. JAMA 12. April 1926; 1180–1187. Rev Med Virol 2005;15:407–21
3. Toomey JA: Prophylaxis of measles. American Journal of Diseases of Children 1926;32:401–406
4. Salomon G: Die prophylaktische Injektion von Normalserum als Masernschutz. Deutsche Medizinische Wochenschrift 1923;49(35):1151–1152
5. Morales EG, Mandry OC: Relative prophylactic value of convalescent and immune adult measles serums. American Journal of Diseases of Children 1930;39:1214–1220
6. Janeway CA: Use of concentrated human serum globuline in the prevention and attenuation of measles. Bull. N.Y. Acad. Of Med. 1945; 21(4):202–222
7. Perkins FT: Passive prophylaxis of measles. Archives of Virology 1965;16(1):210–217
8. Sheppeard V, et al.: The effectiveness of prophylaxis for measles contacts in NSW. NSW Public Health Bulletin 2009;20(5-6):81–85
9. Glyn-Jones R: Measles vaccine gamma globulin in the prevention of cross infection with measles in an acute paediatric ward. Central African Journal of Medicine 1972;18(1): 4–9
10. Young MK, Nimmo GR, Cripps AW, Jones MA: Post-exposure passive immunization for preventing measles. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 4. Art. No.: CD010056.DOI:10.1002/14651858.CD010056.pub2
11. Christenson B, Böttiger M: Measles antibody: comparison of long-term vaccination titres, early vaccination titres and naturally acquired immunity to and booster effects on the measles virus. Vaccine 1994 Feb;12(2):129–33.
12. Waaijenborg S, Hahné SJM, Mollema L, et al.: Waning of maternal antibodies against measles, mumps, rubella and varicella in communities with contrasting vaccination coverage. JID 2013;208:10–16
13. Leuridan E, Hens N, Hutse V et al.: Early waning of maternal antibodies in era of measles elimination: longitudinal study. BMJ 2010; 340: c1626 doi:10.1136/bmj.c1626
14. Brugha R, Ramsay M, Forsey T et al.: A study of maternally derived measles antibody in infants born to naturally infected and vaccinated women. Epidemiol Infect 1996;117:519–524
15. Nobre FA, Garrido da Silva Gonzalez et al.: Antibody levels to tetanus, diphtheria, measles and varicella in patients with primary immunodeficiency undergoing intravenous immunoglobulin therapy: a prospective study. BMC Immunology 2014;15:26–32
16. Audet S, Virata-Theimer ML et al.: Measles-Virus-neutralizing antibodies in intravenous immunoglobulins. JID 2006;194:781–789
17. Degkwitz R: Über Masern-Rekonvaleszentenserum. Zeitschrift für Kinderheilkunde 1920;27(3):171–194
18. Van den Berg JP, Westerbeek EAM, Smits GP et al.: Lower transplacental antibody transport for measles, mumps, rubella and varicella zoster in very preterm infants. PLOS One 2014;9(4):e94714
19. Siber GR, Werner BG, Halsey NA, Reid R, Almeid-Hill J, Garrett SC, Thompson C, Santosham M: Interference of immune globulin with measles and rubella immunization. J Ped 1993;122(2):204–211
20. American Academy of Pediatrics: Recommended timing of routine measles immunization for children who have recently received immune globulin preparations. Pediatrics 1994;93(4):682–685
21. Schönberger K, Ludwig MS, Wildner M, Weissbrich B: Epidemiology of subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) in Germany from 2003 to 2009: A Risk Estimation. PLOS ONE 2013;8(7):e68909
22. Carlson MM, Spady DW, Albrecht P et al.: Measles vaccination of infants in a well vaccinated population. Pediatr Infect Dis J 1995;14(1):17–22
23. Markowitz LE, Sepulveda J, Diaz-Ortega JL et al.: Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines. N Engl. J Med 1990,322:580–587
24. Manikkavasagan G, Ramsay M: The rationale for the use of measles post-exposure prophylaxis in pregnant women: A review. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2009;29(7):572–575
25. Ramsay et al: Post exposure prophylaxis for measles: revised guidance May 2009
26. Principi N, Esposito S: Vaccine use in primary immunodeficiency disorders. Vaccine 2014;32(30):3725–31
27. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P et al.: 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. CID 2014 Feb;58, doi: 10.1093/cid/cit684
28. Minden K, Speth F, Huppertz H.-I., Borte M: Sinnvolle Impfprävention bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen. Z Rheumatol 2014;73:878–889
29. Endo et al: Current efficacy of postexposure prophylaxis against measles with IG: J Ped 2001;138(6):926–928
30. De Jong JG, Winkler KC: Survival of measles virus in air. Nature 1964;201:1054–55
31. Woo EJ, Winiecki SK, Arya D, Beeler J: Adverse events after MMR or MMRV vaccine in infants under nine months old. Pediatr Infect Dis J 2016;35:e253–e257

Vorgeschl. Zitierweise:
Stellungnahme der STIKO: Fachliche Anwendungshinweise zur Masern-Postexpositionsprophylaxe bei Risikopersonen. Epid Bull 2017;2:17–25
DOI 10.17886/EpiBull-2017-002.2