



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27. Juni 2013
EMA/136606/2013 Rev1
EMA/H/A-31/1333
EMA/H/C/000604/A20/45
EMA/H/C/000622/A20/60
EMA/H/C/000674/A20/52

Fragen und Antworten zur Überprüfung monovalenter und multivalenter Masern-, Mumps-, Röteln- und/oder Varizellenimpfstoffe

Ausgang der Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG

Am 13. Dezember 2012 schloss die Europäische Arzneimittel-Agentur eine Überprüfung der Anwendung monovalenter und multivalenter Masern-, Mumps-, Röteln- und/oder Varizellenimpfstoffe (MMRV-Impfstoffe) während der Schwangerschaft und bei Patienten mit Immundefekt (geschwächtes Immunsystem) ab.

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Agentur kam zu dem Schluss, dass diese Impfstoffe zwar weiterhin während der Schwangerschaft vermieden werden sollten, eine unbeabsichtigte Impfung einer Schwangeren mit Masern, Mumps und/oder Röteln enthaltenden Impfstoffen jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch sein sollte.

Darüber hinaus sollten MMRV-Impfungen bei Patienten mit sehr stark geschwächtem Immunsystem weiterhin vermieden werden. Allerdings könnten sie bei einem weniger schweren Immundefekt in Erwägung gezogen werden. Der Ausschuss empfahl auch, einige Änderungen an den Produktinformationen vorzunehmen, um die Risiken und zu ergreifenden Vorsichtsmaßnahmen zu verdeutlichen.

Was sind MMRV-Impfstoffe?

MMRV-Impfstoffe sind Impfstoffe, die gegen die Virusinfektionen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (die Windpocken oder Gürtelrose [Herpes Zoster] auslösen können) schützen. Sie enthalten lebende attenuierte (abgeschwächte) Versionen der Viren, die für diese Erkrankungen verantwortlich sind. MMRV-Impfstoffe können als Einzelimpfstoff für die jeweiligen Infektionen (monovalent) oder als Kombinationsimpfstoff (multivalent) erhältlich sein.

Die multivalenten Impfstoffe M-M-RVAXPRO und ProQuad sowie der monovalente Impfstoff Zostavax gegen Herpes Zoster (Gürtelrose) wurden zur Anwendung in der gesamten Europäischen Union (EU) zentral zugelassen. Weitere monovalente und multivalente Impfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln



und Varizellen sind seit vielen Jahren verfügbar. Sie wurden im Zuge nationaler Verfahren in den EU-Mitgliedstaaten unter unterschiedlichen Handelsnamen, einschließlich Amunovax, Priorix, Priorix Tetra, Provarivax, R.O.R. Vax, Rouvax, Trivivac, Varilrix, Varivax und zugehörige Bezeichnungen, zugelassen.

Warum wurden MMRV-Impfstoffe überprüft?

Einigen Viren sind in der Lage, bei Schwangeren die Plazentaschranke zu passieren und somit zu einer Infektion des ungeborenen Kindes zu führen. Insbesondere können Röteln Missbildungen und Probleme vor allem mit den Ohren, den Augen und dem Herzen (bekannt als „Rötelnembryofetopathie“) hervorrufen und Varizellen können Missbildungen der Extremitäten (bekannt als „kongenitales Varzellensyndrom“) bei Kindern zur Folge haben, deren Mütter sich zu einem frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft infiziert haben. MMRV-Impfstoffe enthalten zwar abgeschwächte, aber dennoch lebende Viren. Obwohl diese zu schwach sind, um bei einem gesunden Erwachsenen zu einem gesundheitlichen Problem zu führen, wurde ihre Anwendung bei Schwangeren aufgrund des potentiellen Risikos für das ungeborene Kind nicht zugelassen. Frauen wurden angewiesen, in den folgenden drei Monaten nach einer Impfung nicht schwanger zu werden.

MMRV-Impfstoffe dürfen außerdem nicht bei Patienten mit Immundefekt angewendet werden. Bei diesen Patienten wirkt der Impfstoff eventuell nicht angemessen und es könnte ein Risiko bestehen, dass sie eine schwere oder weitreichende Erkrankung entwickeln.

Seit der Zulassung dieser Impfstoffe sind jedoch neue Daten aus der Anwendung nach Inverkehrbringen sowie aus Veröffentlichungen zu deren Sicherheit während der Schwangerschaft und bei Patienten mit Immundefekt verfügbar geworden. Daher ersuchte die belgische Arzneimittel-Zulassungsbehörde den CHMP um eine Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Impfung in diesen Gruppen sowie um ein Gutachten darüber, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von MMRV-Impfstoffen geändert oder erhalten bleiben sollten. Zur gleichen Zeit ersuchte die Europäische Kommission den CHMP um eine Ausweitung seiner Überprüfung, um auch die zentral zugelassenen Arzneimittel abzudecken und zu untersuchen, ob deren Genehmigungen für das Inverkehrbringen geändert oder erhalten bleiben sollten.

Welche Daten hat der CHMP überprüft?

Der CHMP überprüfte die verfügbaren Sicherheitsdaten zu MMRV-Impfstoffen während der Schwangerschaft aus der Anwendung nach Inverkehrbringen sowie aus der veröffentlichten Literatur mit Schwerpunkt auf dem Risiko für Spontanaborte, Totgeburten, Missbildungen, Frühgeburten und niedrige Geburtsgewichte. Diese Überprüfung umfasste Berichte von über 3 500 Frauen, denen unbeabsichtigt eine Röteln enthaltende Impfung zu einem frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft verabreicht wurde, sowie über 1 800 Frauen, denen eine Varizellen enthaltende Impfung während der Schwangerschaft verabreicht wurde. Der CHMP berücksichtigte außerdem die verfügbaren Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation.

Bezüglich Patienten mit Immundefekt überprüfte der Ausschuss die Evidenz aus klinischen Studien und Berichte aus der Anwendung nach Inverkehrbringen.

Welche Schlussfolgerungen zog der CHMP?

Obwohl ein Risiko nicht vollständig ausgeschlossen werden kann, wurden unter den 5 300 Berichten von Frauen, denen unbeabsichtigt eine MMRV-Impfung während der Schwangerschaft verabreicht wurde, keine Fälle von Rötelnembryofetopathie oder kongenitalem Varzellensyndrom beobachtet. Die Rate von Missbildungen oder Spontanaborten bei Frauen, die während der Schwangerschaft eine MMRV-Impfung

erhielten, war nicht höher als die erwartete Rate bei ungeimpften Frauen. Allerdings war die Evidenz, einschließlich der Nachbeobachtung einiger Fälle, nicht ausreichend dafür, dass der Ausschuss sicher sein konnte, dass kein Zusammenhang besteht. Die Evidenz wies jedoch darauf hin, dass keine Notwendigkeit besteht, eine Schwangerschaft um mehr als einen Monat nach der Impfung zu verschieben.

Patienten mit schwerem Immundefekt unterlagen einem Risiko schwerer Nebenwirkungen, wenn ihnen Lebendimpfstoffe verabreicht wurden. Bei Patienten mit leichterem Immundefekt, einschließlich Patienten mit HIV-Infektion, aber einer angemessenen CD4-Zellzahl (eine Art von weißen Blutkörperchen, die bei der Bekämpfung von Infektionen wichtig ist), wies die Evidenz jedoch darauf hin, dass MMRV-Impfungen sicher verabreicht werden und einen Nutzen darstellen können.

Basierend auf der Bewertung der derzeit verfügbaren Daten und der wissenschaftlichen Diskussion innerhalb des Ausschusses schlussfolgerte der CHMP, dass der Nutzen von MMRV-Impfstoffen ihre Risiken in der Schwangerschaft bzw. bei schwerem Immundefekt nicht überwiegt, und empfahl daher, dass die Impfung in diesen Patientengruppen weiterhin kontraindiziert sein sollte. Allerdings müssen Frauen, die eine Schwangerschaft planen, diese nur um einen Monat nach der Impfung verschieben; eine unbeabsichtigte Röteln-Impfung bei Schwangeren ist kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch. Eine Impfung kann bei Patienten mit leichterem Immundefekt in Erwägung gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken überwiegt. (Dies gilt nicht für Zostavax, das eine andere Stärke und andere Anwendungsgebiete hat.) Die Produktinformationen sollten aktualisiert werden, um diese Änderungen widerzuspiegeln.

Die vollständigen Änderungen der Informationen für Ärzte und Patienten finden Sie für M-M-RVAXPRO [hier](#), für ProQuad [hier](#), für Zostavax [hier](#) und für die national zugelassenen Arzneimittel [hier](#).

Wie lauten die Empfehlungen für Patienten?

- Frauen sollten monovalente oder multivalente MMRV-Impfstoffe nicht während der Schwangerschaft erhalten. Wenn eine Frau schwanger ist oder schwanger zu sein glaubt, sollte sie dies ihrem Arzt oder dem entsprechenden medizinischen Fachpersonal vor Erhalt dieser Impfungen mitteilen.
- Frauen, die eine dieser Impfungen erhalten, sollten einen Monat lang nach Verabreichung der Impfung die notwendigen Maßnahmen zur Verhütung einer Schwangerschaft ergreifen.
- Wenn eine Frau innerhalb eines Monats nach Verabreichung einer dieser Impfstoffe schwanger wird, bedeutet dies nicht, dass ihr Kind definitiv einem Risiko ausgesetzt ist oder ein Schwangerschaftsabbruch vorgenommen werden muss.
- Patienten mit einer schweren Schwächung des Immunsystems dürfen diese Impfstoffe nicht erhalten. Bei Patienten mit weniger schwerer Immunschwäche kann eine Impfung in Erwägung gezogen werden, obwohl nicht immer der gleiche Schutz wie bei einer Person mit gesundem Immunsystem erzielt wird.
- Patienten, die Fragen haben, sollten mit ihrem Arzt oder Apotheker sprechen.

Wie lauten die Empfehlungen für verordnende Ärzte?

- Impfungen mit MMRV-Impfstoffen bleiben während der Schwangerschaft und bei Patienten mit schweren humoralen oder zellulären Immundefekten (wie etwa schwerer kombinierter Immundefekt, Agammaglobulinämie oder AIDS) kontraindiziert.
- Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten angewiesen werden, die Schwangerschaft um einen Monat nach der MMRV-Impfung zu verschieben. Unbeabsichtigte Impfungen mit Röteln

enthaltenden Impfstoffen während der Schwangerschaft sind kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

- Bei Kindern mit HIV-Infektion ist die Impfung bei jenen unter 12 Monaten bei einem altersspezifischen CD4+-Anteil von unter 25 %, bei jenen zwischen 12 und 35 Monaten bei einem altersspezifischen CD4+-Anteil von unter 20 % und bei jenen zwischen 36 und 59 Monaten bei einem altersspezifischen CD4+-Anteil von unter 15 % kontraindiziert.
- Eine Impfung kann bei Patienten mit bestimmten Immundefekten in Erwägung gezogen werden, wenn der Nutzen die Risiken der Impfung überwiegt (z. B. Patienten mit asymptomatischer HIV-Infektion, selektivem IgG-Subklassendefekt, angeborener Neutropenie, chronischer granulomatöser Erkrankung oder Komplementmangel).
- Immungeschwächte Patienten, die geimpft werden, entwickeln eventuell keine adäquate Immunität und sollten nach Kontakt mit Masern, Parotitis, Röteln oder Varizellen in Hinblick auf diese Erkrankungen überwacht werden.

Ein Beschluss der Europäischen Kommission in Bezug auf MMRV-Impfstoffe erging gemäß Artikel 31 am 28. Februar 2013.

Ein Berichtigungsbeschluss der Europäischen Kommission in Bezug auf MMRV-Impfstoffe erging gemäß Artikel 31 am 27. Juni 2013.

Ein Beschluss der Europäischen Kommission in Bezug auf M-M-RVAXPRO erging gemäß Artikel 20 am 20. Februar 2013.

Ein Beschluss der Europäischen Kommission in Bezug auf ProQuad erging gemäß Artikel 20 am 18. Februar 2013.

Ein Beschluss der Europäischen Kommission in Bezug auf Zostavax erging gemäß Artikel 20 am 13. Februar 2013.

Den vollständigen Europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht für M-M-RVAXPRO finden Sie auf der Website der Agentur unter: [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports)

Den vollständigen Europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht für ProQuad finden Sie auf der Website der Agentur unter: [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports)

Den vollständigen Europäischen öffentlichen Beurteilungsbericht für Zostavax finden Sie auf der Website der Agentur unter: [ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_Public_Assessment_Reports)