

E. Gerike · A. Tischer · S. Santibanez
Robert Koch-Institut, Berlin

Einschätzung der Masernsituation in Deutschland

Ergebnisse der laborgestützten Überwachung von 1990 bis 1998

Zusammenfassung

Die laborgestützte Überwachung der Masern in Deutschland leistet einen Beitrag zur objektiven Einschätzung der Situation. Im Vergleich zur Vorimpfära ist die Maserninzidenz reduziert worden, wobei eine Altersverschiebung zu den ab 15-jährigen auffällt. Vom Ziel der Elimination in der Region Europa bis zum Jahr 2007 ist Deutschland noch weit entfernt. Neben der fehlenden systematischen Surveillance bilden die Immunitätslücken im Kleinkindalter eine besondere Schwachstelle. Zur erfolgreichen Masernbekämpfung sind hohe Durchimpfungsraten von mindestens 90% am Ende des zweiten Lebensjahres erforderlich. Darüber hinaus müssen Aufgaben der laborgestützten Überwachung verstärkt zur Erfolgskontrolle einbezogen werden. Schwerpunkte stellen dabei die Laborbestätigung von Masernverdachtsfällen, Seroprävalenzstudien der Populationsimmunität sowie die Kontrolle der Masernviruszirkulation dar. Die Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM) sowie das novellierte Infektionsschutzgesetz sind wichtige Instrumentarien, um auch in Deutschland messbare Fortschritte auf dem Wege zur Elimination zu erreichen. Es wird über die Tätigkeit des Nationalen Referenzentrums für Masern, Mumps, Röteln ab 1991 berichtet. Die Ergebnisse aus Deutschland werden mit denen ausgewählter europäischer Länder verglichen.

Schlüsselwörter

Maserndiagnostik · Masernimmunität · Genotypisierung von Masernwildviren · Masernelimination

Die Masern gehörten von Anfang an zu den im Expanded Programme on Immunization (EPI) der WHO zusammengefassten impfpräventablen Erkrankungen. 1984 wurde das Jahr 2000 als Zeitpunkt für die Elimination der Masern festgelegt. Bereits ab Beginn der 90er Jahre zeichnete sich ab, dass eine modifizierte Zielstellung entsprechend den aktuellen regionalen Bedingungen unumgänglich ist. Während der gesamte amerikanische Kontinent den ursprünglichen Termin einhalten wird, ergibt sich für die WHO-Region Europa eine Verschiebung um bis zu zehn Jahren [1, 2, 3, 4]. Für Afrika und Asien bestehen derzeit keine Voraussetzungen, um verbindliche Verpflichtungen einzugehen (Übersicht 1).

Bei der Etablierung nationaler Bekämpfungsprogramme seit den 80er Jahren waren die Aufgaben der laborgestützten Überwachung wichtiger Bestandteil der Masern-Surveillance (Übersicht 2). 1996 wurde anlässlich eines WHO-Treffens die noch gewachsene Bedeutung einer virologisch-serologischen Untersu-

chungstätigkeit hervorgehoben, um objektiv in jedem Land die epidemiologische Lage einzuschätzen und letztendlich den Stand der Masernelimination zu definieren (Übersicht 3) [1].

Im Rahmen der Masern-Eliminierungsprogramme haben virologisch-serologische Untersuchungen eine große Bedeutung hinsichtlich der objektiven Einschätzung der epidemiologischen Lage.

Die Aufgaben beinhalten zum einen die differentialdiagnostische Abklärung von gemeldeten Masernverdachtsfällen. Wenn Masernerkrankungen immer seltener werden und schließlich nur noch sporadisch auftreten, kommt es immer häufiger zu Fehldiagnosen. Zu den Kriterien der Eliminationsphase gehört daher die möglichst umfassende Laboruntersuchung eines jeden Verdachtsfalles. Als Kennzeichen der weitgehend unterbrochenen Masernvirus-Transmission gilt, wenn weniger als 10% der klinisch diagnostizierten Erkrankungen als Masern bestätigt werden können. Zum anderen erfordert die Überwachung der Immunitätslage periodische Seroprävalenzstudien in der Population, um Immunitätsdefizite frühzeitig zu erkennen.

E. Gerike
Robert Koch-Institut, Nordufer 20,
D-13353 Berlin, e-mail: GerikeE@rki.de

E. Gerike · A. Tischer · S. Santibanez

Measles in Germany: Report of laboratory-based surveillance 1990–1998

Summary

The laboratory surveillance of measles in Germany contributes to an objective estimation of the situation. Compared to data of the pre-vaccination era, the incidence of measles has been reduced, while a shift in age towards the group of 15-year-olds is observed. Germany will have considerable difficulties to reach the aim of eradicating measles in the European region by the year 2007. Apart from the fact that systematic surveillance is lacking, the immunity gaps in small children represent a particularly weak spot. In order to effectively control measles, high vaccination rates of at least 90% are necessary by the end of the second year of life. In addition, laboratory surveillance has to be included to measure successful vaccination. Main focusses are the laboratory confirmation of suspected measles cases, seroprevalence studies of population immunity as well as the control of the circulation of measles viruses. The Working Group Measles („Arbeitsgemeinschaft Masern“ – AGM) as well as the amended law on infection prevention are important instruments to make measurable progress towards measles eradication also in Germany. We report on the activities of the National Reference Centre for Measles, Mumps and Rubella since 1991. The German data are compared to those of selected other European countries.

Key words

Measles diagnostics · Measles immunity · Genotyping of wild-type measles viruses · Measles elimination

Leitthema: Elimination impfpräventabler Erkrankungen

Das Methodenspektrum der Masernsurveillance konnte in den letzten Jahren durch den molekularbiologischen Nachweis und die Genotypisierung von Masernviren wesentlich erweitert werden. 1998 wurde seitens der WHO mit dem Aufbau eines globalen Netzwerkes von nationalen und regionalen Laboratorien begonnen, um die weltweiten Maßnahmen zur Ausrottung der Masernwildviren zu koordinieren [5].

„Es bestehen noch erhebliche Mängel in der Masern-Überwachung sowie unzureichende Impfraten.“

Deutschland bekennt sich zur gesundheitspolitischen Schwerpunktaufgabe der Masernelimination in Europa bis zum Jahr 2007. Derzeit nimmt die Bundesrepublik innerhalb Europas aber nur einen hinteren Platz bei der Masernbekämpfung ein. Es bestehen noch erheb-

liche Mängel in der Masernüberwachung sowie unzureichende Impfraten. Die Etablierung des Masernsentinels im Rahmen der Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM) ab Oktober 1999, das auch laborwissenschaftliche Untersuchungen vorsieht, wird eine spürbare Verbesserung der Masernsurveillance bewirken [6]. Als Beitrag zur Einschätzung der Masernsituation in Deutschland im Vergleich zu europäischen Ländern sollen die aus der Tätigkeit des Nationalen Referenzzentrums vorliegenden Ergebnisse von 1990 bis 1998 dargestellt werden.

Material und Methoden

Patienten mit Masernverdacht

- ▶ 1990 DDR/neue Bundesländer (neue BL): meist Serumpaare, n=982
- ▶ 1996 Stichproben des Maserngeschehens in Berlin/Mecklenburg-Vorpommern: meist Einzeleren vom Krankheitsbeginn sowie Nasen-Rachenabstriche und Urin, n=68

Übersicht 1

Etappen der Masernbekämpfung

1. Kontrolle der Erkrankung

Bei suboptimaler Impfkzeptanz wird die Maserninzidenz bereits deutlich reduziert. Es findet jedoch wie in der Vorimpfära eine endemische Viruszirkulation statt, gelegentlich kommt es zu Kleinraumepidemien und epidemischen Wellen.

2. Elimination

Bei Durchimpfungsraten von über 90% am Ende des zweiten Lebensjahres wird die Masernviruszirkulation in der Bevölkerung unterbrochen. Die sehr niedrige Inzidenz (<1/100 000 Einwohner) ist durch sporadische, meist importierte Fälle gekennzeichnet, es gibt keine Todesfälle an Masern mehr. Die Impfung muss wegen der Gefahr der Viruseinschleppung fortgesetzt werden.

3. Eradikation

Die erfolgreiche Elimination in allen Ländern resultiert in der weltweiten Ausrottung des Masernerregers. Schutzimpfungen sind nicht mehr erforderlich, Virusstämme in den Laboratorien können vernichtet werden.

*vgl. [1]

Übersicht 2

Aufgaben der laborgestützten Überwachung

1. Bestätigung der klinischen Diagnose, weiterführende Untersuchungen nach Ausschluss von akuten Masern.
2. Kontrolle der Viruszirkulation und deren genetische Charakterisierung.
3. Seroprävalenzstudien zur Einschätzung der altersspezifischen Populationsimmunität.
4. Mitarbeit am globalen Netzwerk für Masernüberwachung der WHO.
5. Qualitätssicherung und Standardisierung von Labormethoden.

Übersicht 3

Labormarker der Elimination*

1. Bei mindestens 80% der gemeldeten Masernverdachtsfälle wird eine Laboruntersuchung durchgeführt.
2. Höchstens 10% aller gemeldeten Fälle können als Masern bestätigt werden.
3. Eine Viruszirkulation von einheimischen Wildviren ist anhand der Genotypisierung nicht mehr nachweisbar.

*vgl. [1]

Seroprävalenzstudien

Die wesentlichen Merkmale der Serum-sammlungen 1990 bis 1998 sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Bei ESEN (European Sero-Epidemiology-Network) handelt es sich um ein Biomed-2-Projekt (1996–1999), an dem sich acht europäische Länder (Dänemark, Deutschland, Großbritannien, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande und Schweden) beteiligten. Die vergleichende Bewertung der Serosurveys in den einzelnen Ländern erfolgte in einem speziell entwickelten Standardisierungsverfahren für die quantitativen Antikörperbefunde [7, 8].

Untersuchungsmethoden

Antikörpernachweis

Hämagglutinationshemmtest (HHT) und Komplementbindungsreaktion (KBR) wurden nach Standardvorschrift als In-house-Tests bis Anfang der 90er Jahre eingesetzt. Ab 1993 wurden kommerzielle immunglobulinspezifische Enzymimmunoassays (EIA) zum Nachweis von virusspezifischem IgG, quantitativ (Angabe des Antikörpergehaltes in internatio-

nen Einheiten, IU/ml) und virusspezifischem IgM verwendet. Zur Bestätigung grenzwertiger und zur Überprüfung negativer Befunde diente der Plaqueneutralisationstest (PNT) auf der Vero-Zelllinie mit dem Virusstamm Leningrad 16 (30 plaquebildende Einheiten), Bewertung als positiv bei $\geq 50\%$ Plaque-Reduktion ab Serumverdünnung 1:2.

Die Proben aller Seroprävalenzstudien wurden unter einheitlichen Bedingungen (Enzygnost®, Behring und ELISA-Prozessor II) untersucht. Die Aufbewahrung der Serumproben bis zum Test erfolgte bei mindestens -20°C .

Virus- und/oder RNA-Nachweis

- ▶ Anzucht auf Zellkulturen: 2 Blindpassagen auf der masernvirusempfindlichen Zelllinie B95a bzw. der Vero-Zelllinie
- ▶ Reverse Transkription und Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR)

Die virale RNA wurde direkt aus dem Patientenmaterial mit dem Viral RNA Kit der Firma QIAGEN präpariert. Für die reverse Transkription sowie die nested PCR und die Nukleotidsequenzana-

lyse wurden Primer eingesetzt, die in der Umgebung des variablen Abschnittes auf dem Masernvirus-N-Gen lokalisiert sind. Die Sequenzanalyse der PCR-Produkte erfolgte mit dem System der Firma PE Biosystems. Die Nukleotidsequenzen wurden mit dem Programm CLUSTAL W verglichen und das Phylogramm mit dem Programmpaket PHYLIP konstruiert.

Mathematisch-statistische Methoden

Unterschiede zwischen prozentualen Häufigkeiten und mittleren Antikörperwerten wurden mit dem χ^2 -Test bzw. dem t-Test nach Student geprüft.

Ergebnisse

Abklärung von Masernverdachtsfällen

Bei den Untersuchungen von 982 Patienten mit einem masernverdächtigen Krankheitsbild, die 1990 in den virologischen Laboratorien der Bezirkshygieneinstitute (DDR/neue BL) vorgenommen wurden, erbrachte die KBR bzw. der HHT zu 15,9% eine serologische Bestätigung der klinischen Diagnose. 1990 erschienen in der Masernstatistik 192 Fälle, von denen bei 80% die klinische Diagnose durch Laborbefunde abgesichert werden konnte. Als akute Röteln erwiesen sich 15,3%, während 68,8% der Fälle serologisch weder als Masern noch als Röteln ätiologisch einzuordnen waren. Untersuchungen mit 1991 erstmalig angebotenen Testkits zum Antikörpernachweis gegen Parvovirus B19 ergaben bei einer Stichprobe ($n=117$) zu 29,3% IgM-positive Befunde und damit die Diagnose Ringelröteln.

Tabelle 1

Untersuchungsmaterial für Seroprävalenzstudien

Jahr	Umfang der Serumsammlung	Altersgruppen (Jahre)	Regionale Zuordnung	Wesentliche Merkmale
1990	2406	<1 bis ≥ 60	fünf ausgewählte Bezirke der DDR	Spezieller Fragebogen mit Impfdaten
1990/92	5230	20 bis ≥ 60	alle alten Bundesländer	Bundes-Gesundheitssurvey
1993	3266	1 bis ≥ 60	5 alte BL, Berlin 4 neue BL	diagnostische Restseren
1995/96	5937	<1 bis ≥ 60	alle Bundesländer	ESEN-Projekt*, diagnostische Restseren
1997/98	7200	≥ 19 bis ≥ 60	alle Bundesländer	erstes gesamt-deutscher Bundes-Gesundheitssurvey

* European Sero-Epidemiological Network

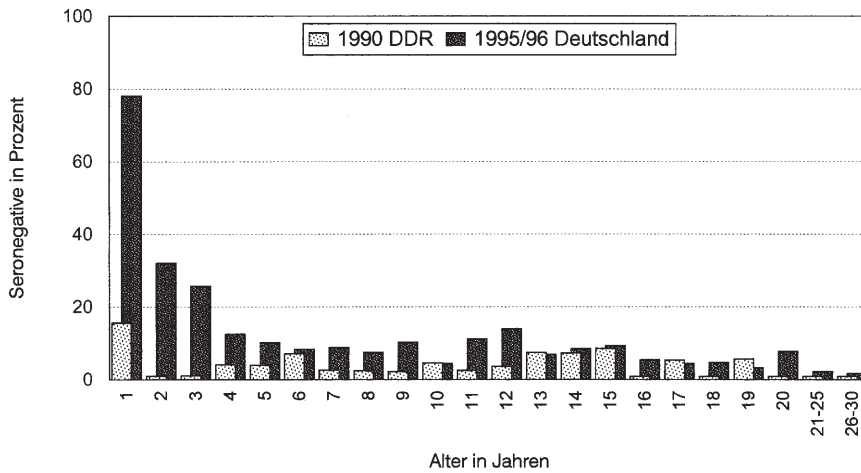


Abb. 1 ▲ Altersspezifische Immunitätslücke bei Masern in Deutschland 1995/96 (n=4110) im Vergleich zur DDR 1990 (n=1745)
Seronegative in % Methode: Enzymimmunoassay

Bei der virologisch-serologischen Differentialdiagnose masernverdächtiger Krankheitsbilder ist vor allem auch an Röteln, Ringelröteln, Adeno- und Enteroviren sowie an HHV-6 zu denken.

Aus Untersuchungsmaterialien vom Maserngeschehen 1996 konnte bei 90,5% der Patienten durch IgM-Nachweis die klinische Diagnose bestätigt werden. Virusisolierungsversuche zeigten keinen Erfolg. Die erstmals in größerem Umfang eingesetzte RT-PCR fiel zu 76,4% positiv aus. Zieht man ungeeignete und zu spät entnommene Untersuchungsmaterialien ab, ergibt sich eine Positivrate von 85,7%. Die sich anschließende Sequenzanalyse der PCR-Produkte zeigte die gleichzeitige Zirkulation der Genotypen C2 und D6 in Deutschland. Zwei der Patienten hatten ein bis zwei Wochen vor Auftreten von Masernsymptomen eine Masernschutzimpfung erhalten. Während bei einem Patienten die Genotypbestimmung den Nachweis des Impfvirus (Genotyp A) erbrachte, wurde beim zweiten Patienten Wildvirus (Genotyp D6) gefunden.

Seroprävalenzstudien

Die altersspezifische Immunitätslage 1995/96 war durch erhebliche Defizite bei Kleinkindern gekennzeichnet. Bei den ein- bis zweijährigen Kindern wurde mit 78,5% die größte Immunitäts-

lücke gefunden. Bei den über Zwei- bis Vierjährigen betrug sie noch 46,4% bis 23,1%. Erst ab dem 21. Lebensjahr erreicht das Immunitätsniveau mindestens 95%. Im Gegensatz dazu stellte sich die Situation 1990 in der DDR/neue BL sehr günstig dar mit einem nur minimalen Anteil von Empfänglichen ab vollendetem zweiten Lebensjahr (Abb. 1).

„Die masernspezifische Immunitätslage im Kindes- und Kleinkindesalter offenbart in Deutschland noch erhebliche Impflücken.“

Die über einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren in den neuen BL gesammelten Seren von ein- bis sechsjährigen Kindern zeigen schon 1993 eine deutlich rückläufige Entwicklung der Immunitätslage bei den ein- bis dreijährigen Kindern mit 67,3% Seropositiven im Vergleich zu 1990. Der Anteil Seropositiver war 1995/96 weiter abgefallen auf 45,9%. In den alten Bundesländern betrug die Positivrate 1993 nur 60,4% und war 1995/96 mit 34,8% noch geringer als in den neuen Bundesländern. Als Zielgröße der WHO gilt für die Altersgruppe der zwei bis vierjährigen Kinder eine Herdimmunität von 85%. Betrachtet man dagegen die Gruppe der über drei- bis sechsjährigen Kinder, so fehlen dort zur anzustrebenden Herdimmunität von $\geq 90\%$ nur etwa 5% (Abb. 2, Tabelle 2).

Die Einschätzung der Immunitätslage bei jungen Erwachsenen in einer Verlaufsbeobachtung über acht Jahre bestätigt die zwischen 20. und 25. Lebensjahr abgeschlossene Durchseuchung in ganz

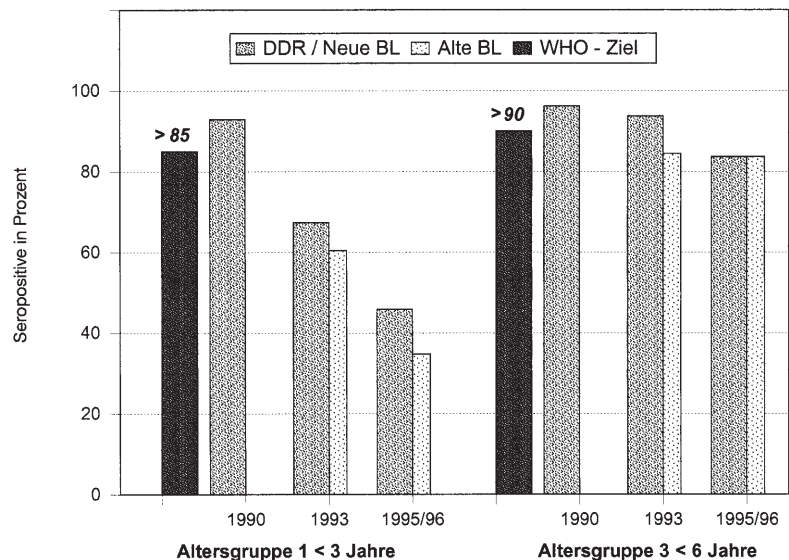


Abb. 2 ▲ Masernimmunität bei Kindern der Altersgruppen 1 < 3 und 3 < 6 Jahre in Deutschland im Vergleich zu den Zielen der WHO, Seropositive in %
1990 DDR: n=478, 1993 neue BL: n=298, alte BL: n=373,
1995/96 neue BL: n=611, alte BL: n=365,
Methoden: Enzymimmunoassay, Plaqueneutralisationstest

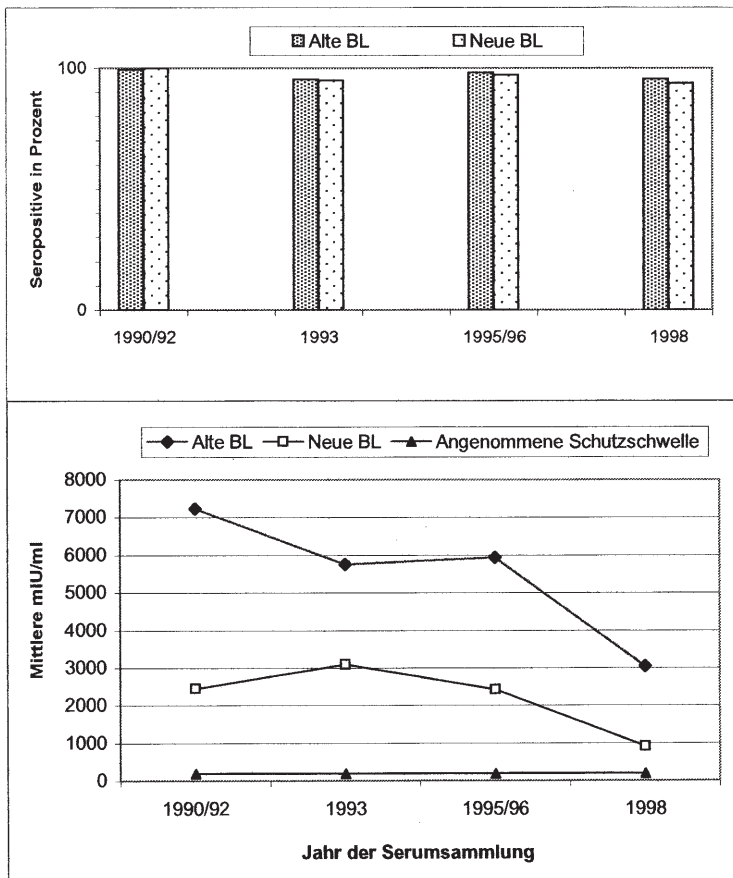


Abb. 3 ▲ Masernimmunität bei Erwachsenen im Alter von 20 bis 25 Jahren in Deutschland, Seropositive in % und mittlere Antikörperwerte in mIU/ml
 1990 DDR: n=73, 1990/92 alte BL: n=178, 1993 neue BL: n=178, alte BL: n=193,
 1995/96 neue BL: n=141, alte BL: n=170, 1997/98 neue BL: n=97, alte BL: n=194,
 Methoden: Enzymimmunoassay, Plaqueneutralisationstest

Deutschland. Es ist nur noch mit einem sehr kleinen Reservoir ($\leq 5\%$) von Empfänglichen zu rechnen. Unterschiede zwischen alten und neuen Bundesländern treten erst dann zu Tage, wenn die jeweiligen mittleren Antikörperkonzentrationen verglichen werden. In den Serum-sammlungen von 1990 bis 1998 sind bei den 20 bis 25jährigen in den neuen Bundesländern signifikant niedrigere Werte festzustellen (Abb. 3).

Diskussion der Ergebnisse

Abklärung von Masernverdachtsfällen

Das 1984/85 in der DDR etablierte Masernbekämpfungsprogramm enthielt die Aufgabe, jeden Verdachtsfall zu melden und eine serologische Abklärung in dafür benannten Laboratorien zu veranlassen. Wegen des hohen Anteils nicht als Masern bestätigter Erkrankungen wurde

bald der Röteln-HHT mit einbezogen. Die Erfahrungen mit der differentialdiagnostischen Abklärung fieberhafter Erkrankungen mit Exanthem bei einer sehr niedrigen Maserninzidenz (DDR $< 1^{\circ}/000\ 000$) werden durch Berichte aus westeuropäischen Ländern bestätigt (Abb. 4) [9, 10, 11]. Die publizierten Daten zur Labordiagnostik in Finnland und England unterstreichen die Notwendigkeit, die Untersuchungstätigkeit zu intensivieren und weitere virale Erreger mit einzubeziehen. In der Meldestatistik von Ländern mit einem hohen Niveau der Masernüberwachung erscheinen nur noch die serologisch bestätigten Fälle. In Finnland wurden am National Public Health Institute Helsinki in 13 Jahren (1983 bis 1995) zentral die Proben von Patienten mit der klinische Diagnose Masern untersucht, die nur zu durchschnittlich 3% bestätigt werden konnte. Bei etwa einem Drittel der masernähnlichen Er-

krankungen konnte eine virale Ätiologie nachgewiesen werden. *Parvovirus B19*, der Erreger der Ringelröteln, spielte eine vorrangige Rolle, deutlich seltener *Adeno- und Enteroviren*, bei bis zu vierjährigen Kindern auch *Humanes Herpesvirus-6*. Seit 1987 muss generell die Laborbestätigung erbracht werden [11].

Als Kriterium für den Erfolg von Masern-Eliminationsprogrammen gilt, dass sich bei weniger als 10% der klinischen Verdachtsfälle durch Laboruntersuchungen eine Masern diagnose bestätigen lässt.

Ein Kriterium der Elimination ist erfüllt, wenn bei weniger als 10% der gemeldeten und untersuchten Fälle eine Laborbestätigung für Masern erfolgt (Übersicht 3). Als Methode der Wahl gilt der viruspezifische IgM-Nachweis (Übersicht 4) [1, 4].

Im Gegensatz zu der durch vorwiegend sporadische Erkrankungen gekennzeichneten Situation 1990 in der DDR/neue BL zeigte sich bei der Masernwelle, die 1996 in Deutschland abließ, zu einem sehr hohen Prozentsatz die Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose. Bei epidemischem Auftreten genügen daher Stichproben aus jedem Masernherd. Auch dezentralisierte Laboruntersuchungen wie sie in Deutschland üblich sind, können einen Beitrag zur Einschätzung der epidemiologischen Situation zu leisten. So konnten 1996 aus der Untersuchungstätigkeit diagnostischer Laboratorien Rückschlüsse auf die Altersverteilung gezogen werden, die eng mit den Fallmeldungen aus den neuen Bundesländern korrelieren (Abb. 5). Im novellierten Infektionsschutzgesetz ist vorgesehen, dass nicht nur der behandelnde Arzt, sondern auch das Labor zur Meldung verpflichtet ist. Damit wird ein wichtiges Instrument der Masernüberwachung, die Laborbestätigung, auch in Deutschland wirksam werden. Derzeit dominiert in Deutschland die klinische Diagnose, obwohl die meisten Laborpraxen die Untersuchungen anbieten. Seit 1994 sind Masern in die Ringversuche „Virusimmunologie“ am Institut für Standardisierung und Dokumentation im medizinischen Laboratorium e.V. aufgenommen. Die jährliche Analyse der Ergebnisse spricht für eine weitgehende Zuverlässigkeit der Befunde.

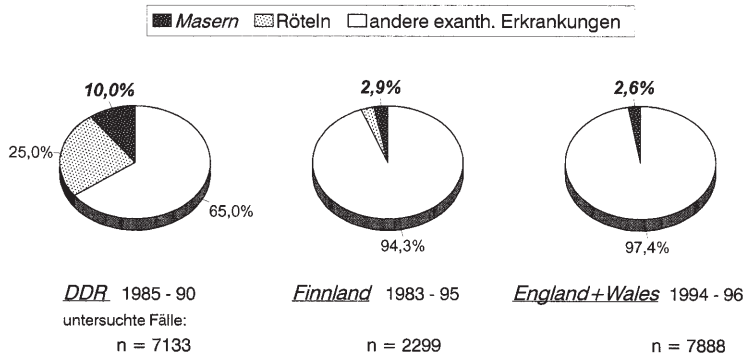


Abb. 4 ▲ Bestätigungsquote nach Serodiagnostik von Masernverdachtsfällen in Ländern mit einer Maserninzidenz von ≤ 1 auf 100 000 Einwohner
Methoden: Hämagglutinationshemmtest, Komplementbindungsreaktion, Enzymimmunoassay

Prüfung mittels PCR

Mit einer sehr hohen Bestätigungsquote von 76,4% bzw. 85,7% hat sich die 1993 etablierte PCR (Polymerase Chain Reaction) als zusätzliche Methode zur Abklärung des Maserngeschehens 1996 bewährt. Ein Vorteil ist die Eignung von nicht invasiv entnommenen Patientenproben (Nasen-, Rachen-, Konjunktivalabstriche und Urin). Ferner liegt im Gegensatz zur Virusanzucht, die mindestens zwei Wochen erfordert, nach ein bis zwei Tagen ein Ergebnis vor. Eine spezielle Indikation für die PCR stellen Patienten mit atypischen und komplizierten Verläufen dar. Bei immundefizitären Zuständen, aber auch bei Säuglingen, ist die humorale Immunantwort häufig nicht eindeutig zu beurteilen. Auch unerwartete Reaktionen in zeitlich enger Verbindung zu einer Masernimpfung können mit der PCR abgeklärt werden, weil die Sequenzanalyse eine Differenzierung in Wild- und Impfviren ermöglicht. Während bei dem einen von uns untersuchten Patienten, der klinisch nur abgeschwächte Masernsymptome hatte, das Impfvirus (Genotyp A) nachgewiesen wurde, hatte der zweite geimpfte Patient typische Wildmasern (Genotyp D6) durchgemacht. Die Impfung war offensichtlich im Inkubationsstadium erfolgt.

Molekulare Epidemiologie der Masern

Sequenzanalyse

Neben der Erweiterung des diagnostischen Spektrums erlangt seit Mitte der 90er Jahre der Aspekt der molekularen

Epidemiologie der Masern zunehmend Bedeutung. Zur näheren Charakterisierung der zirkulierenden Viren ist die Serotypisierung nicht geeignet.

Bei der Abklärung von Masernausschüben ist die Sequenzanalyse das Hauptinstrument einer molekularen Epidemiologie.

Da lediglich ein Serotyp existiert, kann die Typisierung nur auf genomischer Ebene erfolgen. Die Sequenzanalyse erbrachte, dass 1996 in Deutschland die Genotypen C2 und D6 zirkulierten (Abb. 6). Beide Genotypen waren schon in früheren Jahren in Deutschland und anderen europäischen Ländern nachgewiesen worden: 1990 Typ C2 bereits in Süddeutschland und 1993 bei einem Masernerd in Mecklenburg-Vorpommern; 1993/94 Typ D6 bei sporadischen Fällen in Baden-Württemberg und in Berlin. Die Auswertung von Untersuchungsmaterialien aus Tschechien, Polen und Dänemark sowie publizierte

Daten aus England und Spanien bestätigen, dass Mittel- und Westeuropa als einheitliches Zirkulationsgebiet zu betrachten sind (Abb. 6) [12, 13, 14]. Die Erkrankungswelle 1996 wurde durch sogenannte einheimische Viren ausgelöst. Hinweise auf importierte Viren, die bei kleinen Herdgeschehen in den USA gefunden wurden, bestehen nicht. Seit Mitte der 90er Jahre konnten in den USA keine Masernviren nachgewiesen werden, wie sie die letzte Epidemie 1989/90 kennzeichneten. Anscheinend ist die Zirkulation der früheren Wildviren unterbrochen und die Elimination der einheimischen Masern dort erreicht. Bei den wenigen in den USA registrierten Masernfällen der letzten Jahre konnte häufig eine direkte Einschleppung festgestellt werden [12, 13, 14, 15].

Seroprävalenzstudien

Untersuchungen zur Populationsimmunität bilden derzeit das Kernstück der laborgestützten Masernüberwachung in Deutschland, wobei 1990/91 an die Erfahrungen aus der DDR angeknüpft werden konnte [16]. Durch das Bundes-Gesundheitssurvey, ursprünglich für Herz-Kreislauf-Präventionsstudien konzipiert, standen repräsentative Stichproben der Erwachsenenpopulation von 1990/91 und 1997/98 zur Verfügung [17]. Der besondere Stellenwert der serologischen Surveillance in Deutschland ergibt sich aus den lückenhaft vorliegenden Meldungen zur Maserninzidenz und den nur unzureichenden Informationen zur Durchimpfung der Altersgruppen. Seroepidemiologische Befunde aus der Vorimpfära, wie sie aus verschiedenen europäischen Län-

Übersicht 4

Untersuchungsablauf bei Masernverdacht

1. Nachweis von masernvirusspezifischem IgM als Methode der Wahl. In der Regel genügt eine Blutprobe vom Krankheitsbeginn. Auch eine retrospektive Abklärung von Verdachtsfällen ist mit Proben aus der Rekonvaleszenzphase möglich, da das IgM sechs bis acht Wochen persistiert. Nur gelegentlich wird ein Serumpaar benötigt, um die masernvirusspezifische IgG-Titerbewegung zu erfassen.
2. Nachweis der viralen RNA mit der RT-PCR in Nasen-, Rachen- und Konjunktivalabstrichen aus den ersten Krankheitstagen. Bis zum fünften (siebten) Krankheitstag findet die Virusausscheidung über den Urin statt.
Nur selten kann das Masernvirus im Serum, Liquor und Organproben gefunden werden.
3. Ziel der laborgestützten Überwachung: Abklärung aller sporadischen Erkrankungen sowie von Indexfällen aus Herdbildungen einschließlich Ermittlung von Infektketten.

dern vorliegen, fehlen in Deutschland. Die Erfahrungen der Masernüberwachung vor Einführung der Schutzimpfung belegen, dass die natürlich ablaufende Durchseuchung bis zum zehnten Lebensjahr zu über 95% bis 98% abgeschlossen war [18, 19, 20].

Die seit den 70er Jahren verfügbare und empfohlene Impfung für alle Kinder hat den durch Erkrankung erworbenen Schutz in unterschiedlichem Ausmaß verdrängt. Die Immunitätslage auf dem Territorium der ehemaligen DDR ist ganz eindeutig durch die dort seit 1970 bis 1990 praktizierte Pflichtimpfung gegen Masern geprägt worden. Das trifft auch für Finnland zu, das 1982 ein nationales Masernbekämpfungsprogramm mit freiwilligen Impfungen etablierte [11]. Sehr hohe Impfakzeptanz von $\geq 95\%$ bildet die Basis einer erfolgreichen Strategie. In Finnland führte sie zu einer Elimination der einheimischen Masern innerhalb von zehn Jahren [21].

„Suboptimale Durchimpfungsraten, wie wir sie bislang in Deutschland haben, reduzieren zwar die Maserninzidenz, führen aber nicht zur Unterbrechung der Viruszirkulation.“

Suboptimale Durchimpfungsraten (<90%), die für Deutschland anhand von Schuleingangsuntersuchungen geschätzt werden, reduzieren die Inzidenz, führen aber nicht zur Unterbrechung der Viruszirkulation (Übersicht 1).

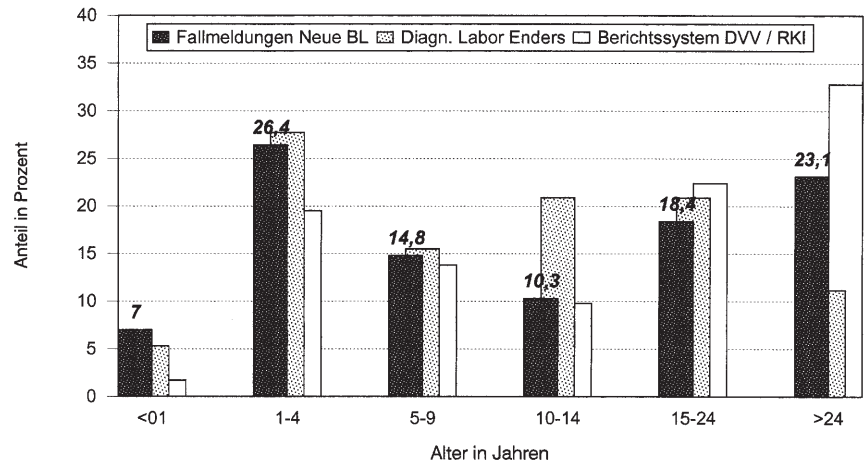


Abb. 5 ▲ Altersverteilung bei Masernerkrankungen 1996 in Deutschland. Erfasst durch die Meldepflicht in den neuen Bundesländern (n=527) und durch das Berichtssystem positiver Virusbefunde der DVV/RKI aus zehn Laboratorien (n=174) sowie nach Jahrbuch Labordiagnostik Prof. Enders, Stuttgart, 1996 (n=206)

Nachweisbare Immunitätslücken sind fast ausschließlich auf Impflücken zurückzuführen. Bei der Kumulation von Empfänglichen kommt es unvermeidbar zu epidemischen Wellen wie im ersten Halbjahr 1996. Die vorwiegend präepidemisch gewonnene Stichprobe der Seroprävalenzstudie 1995/96 war durch gravierende Immunitätsdefizite bei ein- bis vierjährigen Kindern gekennzeichnet. Die aus den Befunden abzuleitende Prognose hat sich wenige Monate später durch die im zweiten Quartal 1996 abgelaufene Epidemie bestätigt. Auch die Durchseuchungsstudie der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Virusinfektionen e.V. (DVV) lässt bei den Ein- bis Vierjährigen im Jahre 1996 eine Im-

munitätslücke von über 40% erkennen. In den Serumproben von 1997 war der Anteil der Seronegativen in der gleichen Altersgruppe mit etwa 20% deutlich geringer. Es kann angenommen werden, dass die Masernwelle des Vorjahres zum deutlichen Anstieg des Immunitätsniveaus beigetragen hat [22].

Altersspezifische Herdimmunität in Deutschland und ausgewählten europäischen Ländern

Basierend auf dem Individualschutz, besteht das Ziel jeder Präventionsstrategie darin, die nach Elimination der Leihimmunität bestehende Empfänglichkeit jedes Menschen für Masern durch möglichst frühzeitige Impfungen in lang dauernde Immunität umzuwandeln. Erst bei Erreichen der sogenannten Herdimmunität wird die Erregerzirkulation und -übertragung entscheidend zurückgedrängt. Bei der nahezu 100% betragenden Kontagiosität der Masernvirusinfektion liegt dieser Wert mit $\geq 95\%$ besonders hoch im Vergleich zu Poliomyelitis und Diphtherie, wo anscheinend eine Populationsimmunität von 80% genügt [23]. In Berücksichtigung der Impfpraxis mit zwei Impfdosen, die für den stabilen Impfschutz erforderlich sind, wurden durch die WHO 1997 die Zielvorgaben für das Erreichen der Masernherdimmunität nach Altersgruppen (AG) modifiziert. Das entsprechend abgestufte Immunitätsniveau beträgt danach 85% für die AG zwei bis

Tabelle 2
Herdimmunität gegen Masern anhand der Seropositivitäten in der Bevölkerung sieben europäischer Länder
Ermittlung und Standardisierung der Ergebnisse im Rahmen des European Sero-Epidemiological Network (ESEN), Methode: Enzymimmunoassay

Alter in Jahren	n	2-4	5-9	10-19	20-39	≥ 40
Ziel der WHO	-	$\geq 85\%$	$\geq 90\%$	$\geq 95\%$	$\geq 95\%$	$\geq 95\%$
Finnland	3105	96,8	97,0	98,8	98,7	100
Niederlande	8303	96,0	95,3	94,9	98,2	99,9
Großbritannien	2766	86,0	91,2	95,2	94,9	96,7
Frankreich	2879	89,7	90,1	95,0	98,8	99,9
Dänemark	3106	75,8	89,5	95,3	99,5	99,5
Deutschland	5152	76,9	90,9	92,5	98,0	99,5
Italien	3567	68,1	70,6	84,9	95,1	98,5

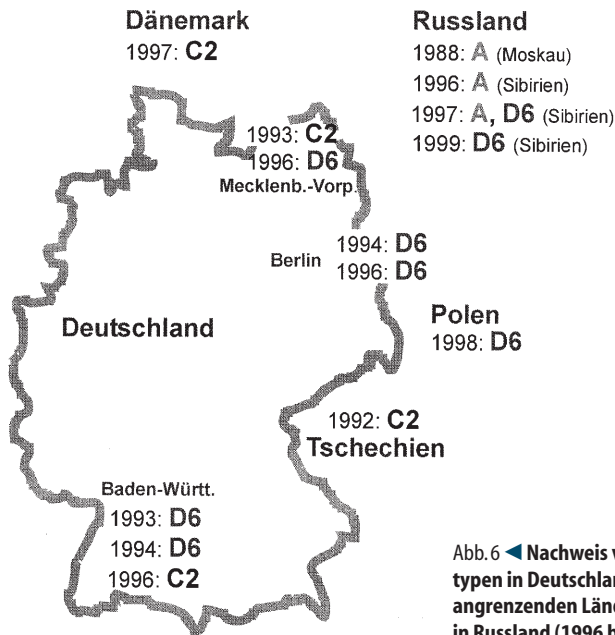


Abb. 6 ◀ **Nachweis von Masernvirus – Genotypen in Deutschland (1993 bis 1996), in angrenzenden Ländern (1992 bis 1998) sowie in Russland (1996 bis 1999)**

vier Jahre, 90% für AG fünf bis neun Jahre und mehr als 95% ab AG zehn bis 14 Jahre (Tabelle 2) [4]. Legt man diese Kriterien bei der Auswertung der Seroprävalenzstudien zu Grunde, ergibt sich für Deutschland folgendes Fazit:

Verglichen mit der DDR zum Zeitpunkt der Wiedervereinigung und mit den meisten am ESEN-Projekt beteiligten Ländern ist Deutschland bei den Vorschulkindern (Zwei- bis Vierjährige) noch weit von der Zielstellung der WHO entfernt. In Italien wurden in allen Altersgruppen die größten Defizite gefunden (Tabelle 2) [24].

Kontrolle der Effektivität von Impfstrategien

Die Seroprävalenzstudien in Deutschland von 1993 und 1995/96 sprechen für viel zu spät vorgenommene Erstimpfungen und die mangelnde Akzeptanz der Wiederimpfung. Die Immunitätslage korreliert eng mit der epidemiologischen Situation und unterstreicht die Einschätzung, dass sich Deutschland in der ersten Phase des Eliminationsprozesses befindet, in der die Erkrankung zunächst unter Kontrolle gebracht werden konnte (Übersicht 1). In Ländern mit hohen Impfraten, wie z.B. Finnland und Schweden, aber auch England und den Niederlanden findet man kaum noch Immunitätslücken. Die Eliminati-

on der Masern ist in Finnland und Schweden erreicht, in den anderen Ländern in greifbare Nähe gerückt [25].

Bisherige Erfahrungen belegen, dass die für eine Masernelimination notwendige Herdimmunität von $\geq 95\%$ erst durch die zweimalige Masernimpfung erreicht werden kann.

Erfahrungen aus zahlreichen Ländern bestätigten, dass die einmalige Schutzimpfung auch bei hochgradiger Durchimpfung nur ein Immunitätsniveau von 90 bis 92% bewirkt. Auch eigene Studien unterstreichen die Schlussfolgerung, dass erst durch die 2-Dosen-Strategie die für die Elimination notwendige Herdimmunität von $\geq 95\%$ ab dem zehnten Lebensjahr gesichert werden kann [16]. Seit Mitte der 80er, spätestens seit Anfang der 90er Jahre besteht darüber allgemeiner Konsens, der sich in den nationalen Impfempfehlungen widerspiegelt. So wird in Deutschland seit 1991 die Wiederimpfung empfohlen.

Immunitätslücken nach einmaliger Impfung und Impflücken sind auch durch gezielte Kampagnen zu schließen. In Großbritannien wurde im November 1994 angesichts einer drohenden Masernepidemie eine Massenimpfkampagne durchgeführt, die 92% der fünf- bis 16jährigen Kinder umfasste. Die Epidemie wurde verhindert und die Inzidenz bis heute auf einem sehr niedrigen Niveau gehalten.

Die Ergebnisse vergleichender Seroprävalenzstudien mit diagnostischen Restseren von mehreren tausend Kindern, die vor und nach der Kampagne entnommen worden waren, unterstreichen die Effektivität der Maßnahme. Der Anteil der Seronegativen konnte durchschnittlich von 8,4% auf 2,1% gesenkt werden. Wegen des erheblichen organisatorischen Aufwands und der ökonomischen Belastungen wurde auch in Großbritannien ab 1995 die routinemässige zweite Impfung eingeführt [26].

Welcher Antikörperspiegel schützt vor Masern?

Die humoralen Antikörper sind ein leicht verfügbarer Surrogatmarker für die Immunität, obwohl die zelluläre Immunität die entscheidende Rolle spielt. Daher ist im Einzelfall auch nicht zu entscheiden, ob schwache Antikörperspiegel Schutz vor Erkrankung bieten können. Schwellen bzw. protektive Mindesttiter lassen sich nur ermitteln, wenn entsprechende klinische und epidemiologische Daten zur Verfügung stehen. Nach den vorliegenden Analysen von Masern-Herdgeschehen ist anzunehmen, dass bereits sehr niedrige Antikörperwerte von 200 mIU/ml schützen [27, 28]. Serologische Befunde sind von der Sensitivität des Testsystems zum Antikörpernachweis abhängig. Der quantitative Enzymimmunoassay gilt heute als Methode der Wahl für die Erfassung der virusspezifischen IgG-Antikörper [29, 30, 31]. Die im EIA, Enzygnost® grenzwertig reagierenden Seren (d.h. 150 mIU/ml bis 350 mIU/ml) lassen sich ausnahmslos mit dem neutralisierende Antikörper anzeigenden PNT als positiv bestätigen. Die grenzwertigen Ergebnisse konnten daher bei unseren Seroprävalenzstudien grundsätzlich in die Rate der Seropositiven einbezogen werden.

Seroprävalenzstudien sprechen für langanhaltenden Impfschutz

Aus zahlreichen europäischen Ländern, aber auch aus den USA, Kanada und Taiwan liegen Seroprävalenzstudien vor, die als Indikator für die Akzeptanz und Effektivität von Impfungen dienen [11, 24, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40]. Die Ergebnisse demonstrieren die lang anhaltende Immunität nach der Masernimpfung. Anzeichen für schwindende Immunität

sind nicht erkennbar. Festgestellt wird ein Trend zum Titerabfall, der auch nach zurückliegender Erkrankung zu verzeichnen ist. Unterschiede zwischen den durch Impfung oder durch Erkrankung erworbenen Immunität können mit serologischen Methoden nicht erfasst werden. Die qualitative Immunantwort, d.h. die Seropositivrate, lässt keine Rückschlüsse auf den Anteil Geimpfter bzw. natürlich Immuner in der Population zu.

Die individuelle quantitative humorale Antikörperantwort auf eine Infektion mit dem Wildvirus bzw. dem Impfvirus bewegt sich in weiten Grenzen. Bei durch Impfung induzierter Immunität sind aber die Antikörperkonzentrationen im Durchschnitt deutlich niedriger. Die nach Impfungen persistierende humorale Immunität liegt um den Faktor zwei bis vier tiefer als nach zurückliegender Erkrankung.

In einer Population mit einer vorwiegend durch Impfung erworbenen Immunität ergibt sich daher eine kürzere Dauer der Leihimmunität, so dass die Erstimpfung ab dem zwölften Lebensmonat besondere Bedeutung erhält [41].

Bei einer Gegenüberstellung der mittleren Antikörperwerte in den Altersgruppen der 20 bis 25-Jährigen in den alten und neuen Bundesländern sind über den Zeitraum von 1990 bis 1998 deutliche Unterschiede festzustellen, während die Raten der Seropositiven kaum voneinander abweichen. In den neuen Bundesländern sind signifikant niedrigere mittlere Antikörperwerte (910 mIU/ml bis 2400 mIU/ml) zu verzeichnen. Das ist Ausdruck der Tatsache, dass in den neuen Bundesländern ab Geburtsjahrgang 1970 fast ausnahmslos Impfmunität besteht. Aus der Seroprävalenz, den epidemiologischen Daten der DDR und den Masernmeldungen aus den neuen Bundesländern kann geschlossen werden, dass die Impfmunität 20 bis 25 Jahre andauert. Während bis 1990 in der DDR regelmässig die Durchimpfungsraten erfasst wurden und bei Seroprävalenzstudien die Impfanamnese angegeben war, liegen danach keine derartigen Daten für Deutschland vor. Das höhere mittlere Antikörperniveau in den alten Bundesländern (3000 mIU/ml bis 7200 mIU/ml) kann nur mit einem erheblichen Anteil von natürlicher

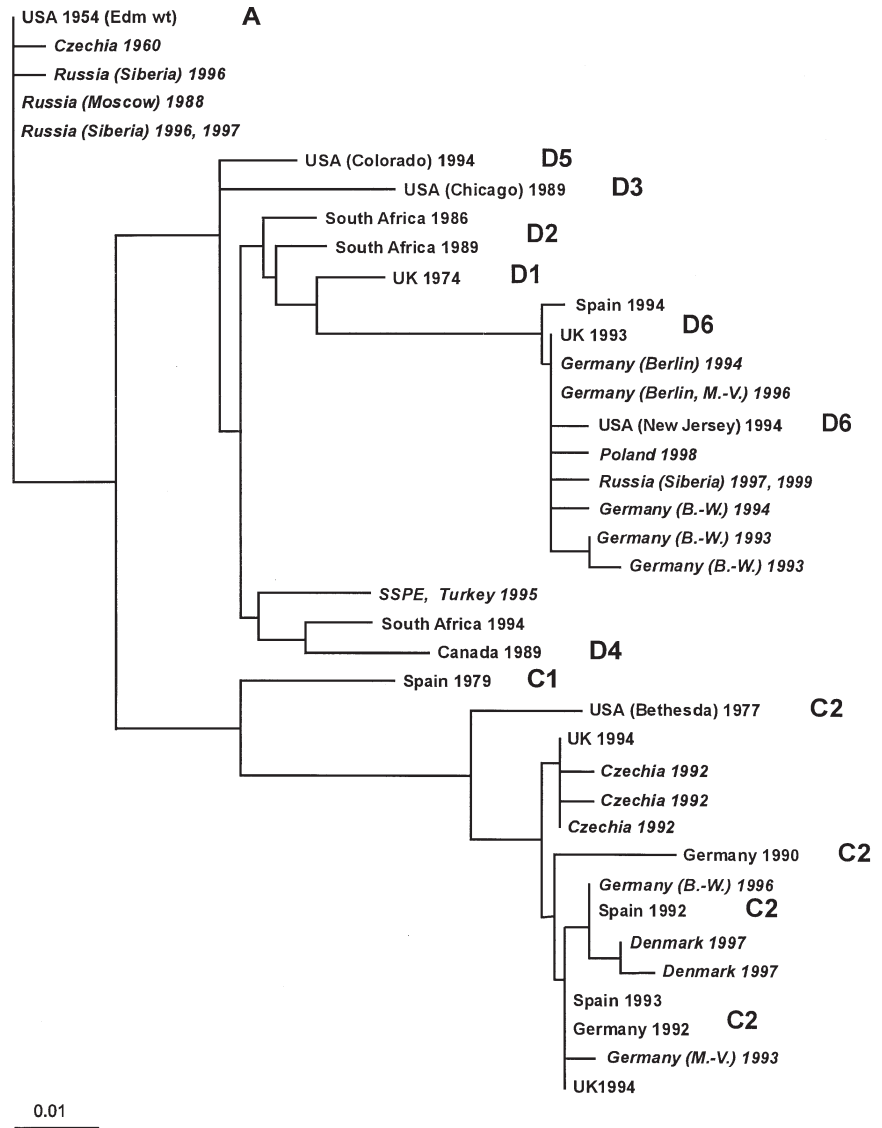


Abb. 7 ▲ Phylogenetische Einordnung der im Referenzzentrum im Zeitraum 1996 bis 1999 identifizierten Masernvirus – Genotypen
Die Zuordnung zu den Genotypen erfolgte entsprechend der WHO-Nomenklatur [5]
Kursiv: im Referenzzentrum charakterisierte Isolate

Durchseuchung bzw. dem Boostereffekt durch die endemische Viruszirkulation erklärt werden (Abb. 7).

Kontrolle der Viruszirkulation

Sie hat das Ziel, die Quelle und den Übertragungsweg des Virus zu identifizieren. Die dafür erforderliche Methode der Differenzierung der serologisch monotypischen Masernviren basiert auf der genetischen Variabilität des Masernvirus, auch wenn diese im Vergleich zu den meisten anderen RNA-Viren, wie z. B. dem Influenza-A- oder dem Hepati-

tis-C-Virus, gering ist. In dem gegenwärtig durch die WHO vorbereiteten globalen Netzwerk für Masern findet die Überwachung der Masernwildviruszirkulation besondere Aufmerksamkeit [5]. Auf einem WHO-Meeting im Mai 1998 einigte man sich über ein standardisiertes System der Viruscharakterisierung. Danach wird ein aus 450 Nukleotiden bestehender Abschnitt, die variable Region auf dem N-Gen, sequenziert. Entsprechend den weltweit publizierten Sequenzdaten wurde eine Unterteilung in 15 Genotypen vorgenommen sowie für jeden Genotyp Referenzstämme festge-

legt, die die phylogenetische Zuordnung ermöglichen (Abb. 7) [5, 12, 13, 14, 15, 42, 43]. Die Masernüberwachung in Deutschland folgt diesen Kriterien der WHO. Darüber hinaus findet ein Austausch mit verschiedenen westeuropäischen Ländern statt. Mittel- und osteuropäische Länder, in denen noch Defizite beim Einsatz molekulargenetischer Methoden bestehen, erhalten Unterstützung. Die Befunde belegen, dass in den 90er Jahren mindestens zwei Genotypen zirkulierten. Bei der Untersuchung von Patientenproben aus Polen, Tschechien und Russland konnte der Genotyp C2, bei einem Herdgeschehen 1992 in Tschechien sowie in Polen (1998) und Russland (1997) der Genotyp D6 gefunden werden. Überraschenderweise gelang in Russland (1988, 1996 und 1997) der Nachweis von Genotyp A. Dieser Genotyp, dem sich alle Impfvirusstämme zuordnen lassen, dominierte in den 50er und 60er Jahren weltweit. Erstmals 1997 und weiterhin 1999 in Sibirien gewonnene D6-Isolate weisen große Ähnlichkeit mit Isolaten aus Mittel- und Westeuropa auf, so dass ein Übertragungsweg zwischen Europa und Sibirien zu vermuten ist [14].

„Die in den USA vorliegenden Genotypisierungsbefunde aus Masernausbrüchen sprechen eindeutig für eine Maserneinschleppung vor allem aus Deutschland und Japan.“

Bisher handelt es sich sowohl in Deutschland als auch in den meisten Ländern um sporadisch anfallende Befunde von kleinen Untersuchungszahlen. Lediglich in den USA wird die genotypische Charakterisierung in größerem Umfang durchgeführt. Die dort vorliegenden Befunde sprechen eindeutig für die Maserneinschleppung aus Europa (vorrangig Deutschland) sowie Japan [44]. Aufgabe der Qualifizierung der Masernsurveillance in Deutschland ist es, die Untersuchungstätigkeit kontinuierlich auszudehnen. Der Nachweis der Virus-RNA und deren Sequenzanalyse sind deshalb wichtige Aufgaben des laborwissenschaftlichen Teiles der AGM [6].

Fazit für die Praxis

Ein Maserninterventionsprogramm, das die Elimination als reales terminiertes Ziel anstrebt, beruht auf drei Elementen:

- ▶ Gewährleistung einer mindestens 90%igen Impfquote am Ende des zweiten Lebensjahres
- ▶ Kontinuierliche Überwachung der epidemiologischen Situation bis zur Erfassung jedes Erkrankungsfalles
- ▶ Laborgestützte Surveillance mit den Aufgaben, die klinische Diagnose zu bestätigen, die Populationsimmunität einzuschätzen und die Viruszirkulation zu charakterisieren

Die aktuelle Situation in Deutschland ist noch durch erhebliche Impflücken bei den ein- bis vierjährigen Kindern gekennzeichnet. Das Risiko einer Wildvirusinfektion besteht nach wie vor. Der Schwerpunkt der Masernbekämpfung richtet sich daher auf die sofort bei Erreichen des empfohlenen Impfalters vorzunehmende Erstimpfung. Alle Ärzte, insbesondere die Kinderärzte und Allgemeinmediziner, sind darüber hinaus aufgerufen, sich an der Verbesserung der Masernsurveillance aktiv zu beteiligen. Das schließt die Mitwirkung am kürzlich etablierten Sentinelsystem der Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM) sowie die Beachtung der im neuen Infektionsschutzgesetz vorgesehenen Meldepflicht mit ein. Das laborgestützte Monitoring wird den Weg zur Elimination begleiten, um die diagnostische Sicherheit zu stärken und das Aufspüren von Immunitätslücken zu unterstützen. Erst wenn bei keiner exanthematischen Erkrankung mehr ein Masernwildvirus nachweisbar ist, kann das ehrgeizige Ziel der Elimination als erfüllt betrachtet werden.

Danksagung. Den Ärzten aus Kinder- und allgemeinmedizinischen Praxen, aus den Laboratorien und Kliniken sowie dem öffentlichen Gesundheitsdienst gilt besonderer Dank für die Bereitschaft, Untersuchungsmaterial zu entnehmen und die Serumsammlung zu ermöglichen.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der ESEN-Studie bedanken wir uns bei Frau D. Altmann, RKI, FG 2.3. Die Mitarbeiter der Abteilung 2 des RKI (Leiterin Dr. B. Bellach) stellten die Seren aus den Bundes-Gesundheitssurveys zur Verfügung.

Literatur

1. Expanded Programme on Immunization (EPI) (1996) **Meeting on advances in measles elimination: conclusions and recommendations.** Wkly Epidemiol Rec 71: 305–312
2. Robert Koch-Institut (1997) **Wie wurde das Expanded Programme on Immunization (EPI) bisher erfüllt?** Epid Bull; 46: 323
3. Expanded Programme on Immunization (EPI) (1998) **Progress towards elimination of measles in the Americas.** Wkly Epidemiol Rec 73: 81–85
4. World Health Organization (1998) **European advisory group of the expanded programme on immunization, 14th meeting, London, 17–19 January 1998** Copenhagen: WHO office for Europe
5. World Health Organization (1998) **Standardization of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses.** Wkly Epidemiol Rec 73: 265–272
6. Robert Koch-Institut (1999) **Arbeitsgemeinschaft Masern (AGM) startbereit.** Epid Bull 41: 303–304
7. Osborne K, Weinberg J, Miller E (1997) **The European sero-epidemiology network.** Eurosurveillance 2: 29–31
8. Andrews N, Berbers G, Blondeau C, Crovari P, Davidkin I, Farrington P, Fieviet-Groyne F, Gabutti G, Gerike E, Giordano C, Hesketh L, Marzec T, Morgan Capner P, Osborne K, Pebody RG, Pleisner AM, Raux M, Tischer A, Ruden U, Valle M, Miller E (2000) **The European sero-epidemiology network: standardising the enzyme immunoassay results for measles, mumps and rubella.** Epidemiol Infection (in Vorbereitung)
9. Public Health Laboratory Service (1997) **What are the causes of suspected cases of measles?** Commun Dis Rep 7: 45
10. Tait DR, Ward KN, Brown DWG, Miller E (1996) **Measles and rubella misdiagnosed in infants as exanthem subitum (roseola infantum).** Br Med J 312: 101–102
11. Davidkin J (1999) **Serological monitoring of the elimination of measles, mumps and rubella by MMR vaccination in Finland.** Helsinki: National Public Health Institute, A 15
12. Rota PA, Bloom AE, Vanchiere JA, Bellini WJ (1994a) **Evolution of the nucleoprotein and matrix genes of wild-type strains of measles virus isolated from recent epidemics.** Virology 198: 724–730
13. Rima BK, Earle JAP, Yeo RP, Herlihy L, Bacsko K, ter Meulen V, Carabana J, Caballero M, Celma ML, Fernandez-Munoz R (1995) **Temporal and geographical distribution of measles virus genotypes.** J Gen Virol 76: 1173–1180
14. Santibanez S, Heider A, Gerike E, Agafonov A, Schreiber E (1999) **Genotyping of measles virus isolates from Central Europe and Russia.** J Med Virol 58: 313–320
15. Bellini WJ, Rota P (1998) **Genetic diversity of wild-type measles viruses: Implications for global measles elimination programs (1998).** Emerg Infect Dis 4 (1): 29–35

16. Gerike E, Böthig B, Thilo W, Glathe H, Rasch G (1993) **Ergebnisse seroepidemiologischer Studien zur Überwachung von Schutzimpfungen in Deutschland.** *FAC* 12–2: 559–562
17. Bellach BM, Knopf H, Thefeld W (1998) **Der Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98.** *Gesundh-Wes* 60, Sonderheft 2: 59–68
18. Glikmann G, Petersen I, Mordhorst CH (1988) **Prevalence of IgG-antibodies to mumps and measles virus in non-vaccinated children.** *Dan Med Bull* 35: 185–187
19. Morgan-Capner P, Wright J, Miller CL, Miller E (1988) **Surveillance of antibody to measles, mumps, and rubella by age.** *BMJ* 297: 770–772
20. Christenson B, Böttiger M (1994) **Measles antibody: comparison of long-term vaccination titres, early vaccination titres and naturally acquired immunity to and booster effects on the measles virus.** *Vaccine* 12: 129–133
21. Peltola H, Heinonen OP, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, Cantell K (1994) **The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose vaccination program.** *N Engl J Med* 331: 1398–1402
22. Robert Koch-Institut (1998) **Zur Populationsimmunität gegen Masern, Mumps und Röteln 1990–1997.** *Epid Bull* 17: 122
23. Anderson R, May R (1990) **Modern vaccines. Immunization and herd immunity.** *Lancet* 335: 641–645
24. Melker H de, Levy Bruhl D, Valle M, Rota C, Hoff S van den, Davidkin I, Edmunds WJ, Pebody RG, Berbers G, Blondeau C, Gabutti G, Giordana C, Graubelle P, Hesketh L, Morgan-Capner P, Rauxy M, Tischer A, Miller E (2000) **Epidemiology of measles in Europe.** *Epidemiol Infection* (in Vorbereitung)
25. Lévy-Bruhl D, Pebody R, Veldhuijzen J, Valenciano M, Osborne K (1998) **ESEN: a comparison of vaccination programmes – Part three: measles, mumps, and rubella.** *Eurosurveillance* 3: 115–119
26. Gay N, Ramsay M, Cohen B, Hesketh L, Morgan-Capner P, Brown D, Miller E (1997) **The epidemiology of measles in England and Wales since the 1994 vaccination campaign.** *Commun Dis Rep* 7: 17–21
27. Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, Stewart JA, Mofenson LM, Preblud SR, Orenstein WA (1990) **Measles antibody: reevaluation of protective titers.** *J Infect Dis* 162: 1036–1042
28. Samb B, Aaby P, Whittle HC, Seck AM, Rahman S, Bennett J, Markowitz L, Simondon F (1995) **Serologic status and measles attack rates among vaccinated and unvaccinated children in rural Senegal.** *Pediatr Infect Dis J* 14: 203–209
29. Tischer A, Gerike E (1994) **Einpunktquantifizierung von IgG-Antikörpern mit dem Enzymimmunoassay im Vergleich zu klassischen Techniken am Beispiel von Masern, Mumps, Röteln.** *Lab med* 18: 501–507
30. Friedman MG, Romanova S, Galil A, Sarov B, Dagan R (1997) **Comparison of a commercial ELISA kit and a neutralization assay for assessment of humoral immunity to measles virus.** *Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Disease* 8: 131–135
31. Ratnam S, Gadag V, West R, Burris J, Oates E, Stead F, Boulianne N (1995) **Comparison of commercial enzyme immunoassay kits with plaque reduction neutralization test for detection of measles virus antibody.** *J Clin Microbiol* 33; 4: 811–815
32. Salleras L, Vidal J, Canela J, Jimenez De Anta MT, Pumarola T, Coll JJ, De La Puente ML, Serra L (1990) **Seroepidemiology of measles in Catalonia (Spain).** *Eur J Epidemiol* Vol 6 No 2: 207–211
33. Struewing JP, Hyams KC, Tueller JE, Gray GC (1993) **The risk of measles, mumps, and varicella among young adults: a serosurvey of US navy and marine corps recruits.** *Am J Public Health* Vol 83 No 12: 1717–1720
34. Boulianne N, De Serres G, Ratnam S, Ward BJ, Joly JR, Duval B (1995) **Measles, mumps, and rubella antibodies in children 5–6 years after immunization: effect of vaccine type and age at vaccination.** *Vaccine* 13: 1611–1616
35. Chiu HH, Lee CY, Chih TW, Lee PI, Chang LY, Lin YJ, Hsu CM, Huang LM (1997) **Seroepidemiological study of measles after the 1992 nationwide MMR revaccination program in Taiwan.** *J Med Virol* 51: 32–35
36. Johnson H, Hillary IB, McQuoid G, Gilmer BA (1995) **MMR vaccination, measles epidemiology and sero-surveillance in the Republic of Ireland.** *Vaccine* 13: 533–537
37. Christenson B, Böttiger M (1990) **Methods for screening the naturally acquired and vaccine-induced immunity to the measles virus.** *Biologicals* 18: 207–211
38. Miller E, Hill A, Morgan-Capner P, Forsey T, Rush M (1995) **Antibodies to measles, mumps and rubella in UK children 4 years after vaccination with different MMR vaccines.** *Vaccine* 13: 799–813
39. De Melker HE, and Conyn-van Spaendonck MAE (1998) **Immunosurveillance and the evaluation of national immunization programmes: a population-based approach.** *Epidemiol Infect* 121: 637–643
40. Flugsrud LB, Rod OT, Aasen S, Berdal BP (1997) **Measles antibodies and herd immunity in 20- and 40-year-old Norwegians.** *Scand J Infect Dis* 29: 137–140
41. Gerike E, Tischer A (1999) **Masernimpfung in Deutschland.** *Immunologie u. Impfen* 2: 110–120
42. Jin L, Sun YL, Ge L, Brown DWG (1998) **Characterization of a new genotype of measles virus detected in China and England.** *Epidemiol Infect* 121: 691–697
43. Jin L, Brown DWG, Ramsay MEB, Rota PA, Bellini WJ (1997) **The diversity of measles virus in the United Kingdom, 1992–1995.** *J Gen Virol* 78: 1287–1294
44. CDC (1999) **Epidemiology of measles – United States, 1998.** *MMWR* 48: 749–753

J. Gölz · C. Mayr · W. Heise
HIV und AIDS – Praxis der Beratung und Behandlung

Reutlingen: Verlag Urban & Fischer, 1999.
3. vollständig neu bearbeitete Auflage,
525 S. (ISBN 3-437-21690-2), DM 78,-

Wohl kaum ein Bereich der medizinischen Versorgung und Behandlung unterliegt in den Industriestaaten einem derart raschen Wandel wie die Behandlung und Betreuung von HIV/ AIDS-Patienten. Daher wurde von den Autoren zurecht die Notwendigkeit gesehen, die erst 1995 erschienene 2. Auflage von „HIV und AIDS“ gründlich und vollständig neu zu bearbeiten. Mit Hilfe von mehr als dreißig Ko-Autoren gelang den Herausgebern, die wesentlichsten praktischen Aspekte der Behandlung, Betreuung und Beratung von HIV- und AIDS-Patienten in einer sinnvoll gegliederten, umfassenden, aber nicht ausufernden, verständlich und übersichtlich bleibenden Form zusammenzustellen. Die gründlichste Überarbeitung mußten die Kapitel zur antiretroviralen Therapie erfahren, aber natürlich machen sich die verbesserten Behandlungsmöglichkeiten und die dadurch veränderten Lebensperspektiven der Betroffenen auf allen Feldern der Beratung und Betreuung bemerkbar.

Besonders hervorzuheben ist, daß neben den in einem solchen Werk zu erwartenden Kapiteln über die epidemiologischen und virologischen Grundlagen, die Klinik, Diagnostik und Therapie der HIV-Infektion und ihrer klinischen Komplikationen, die HIV-spezifischen Aspekte in den unterschiedlichen medizinischen Disziplinen wie z.B. der Dermatologie, Neurologie, Gynäkologie, Pädiatrie u.a., der Patient auch mit seinen psychischen, sozialen und sexuellen Problemen wahr- und ernstgenommen wird. Die umfangreiche praktische Erfahrung der Autoren macht sich auf Schritt und Tritt bemerkbar, indem immer neben der Darstellung des medizinisch Sinnvollen und Möglichen auch auf die praktischen Probleme des Alltags und der Umsetzung eingegangen wird.

Ohne Einschränkung wärmstens zu empfehlen ist dieses Praxishandbuch vor allem für den niedergelassenen HIV-Behandler und -Mitbehandler, aber auch für Personen, die in der paramedizinischen Beratung und Betreuung HIV-Infizierter tätig sind. Selbst für medizinisch vorgebildete Laien und Betroffene ist dieses Buch ein wertvoller Ratgeber und eine Fundgrube für viele praxisrelevante Tipps und Überlegungen. Mit knapp über 500 übersichtlich geordneten Seiten, die durch das detaillierte Inhaltsverzeichnis sowie ein umfangreiches Sachwortregister erschlossen werden können, ist auch das Preis-Leistungsverhältnis angemessen.

U. Marcus (Berlin)