

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

# Rötelsituation in Deutschland

## Ergebnisse der seroepidemiologischen Überwachung von 1990 bis 1998

### Zusammenfassung

Die Seroprävalenzstudien aus den Jahren 1990 bis 1998 spiegeln die aktuelle Rötelsituation wider. Selektive Impfungen von jungen Mädchen und Frauen haben in der weiblichen Population ab dem 13. Lebensjahr erreicht, dass die bei der natürlichen Durchseuchung noch bestehenden Immunitätslücken im jungen Erwachsenenalter weitgehend geschlossen wurden. 1998 waren bei den 18- bis 30-jährigen Erwachsenen nur 0,8% bis 3% Frauen Röteln-seronegativ, aber 5% bis 13% der Männer. Unterschiede in der Immunitätslage zwischen alten und neuen Bundesländern, in denen die Röteln-schutzimpfung erst nach der Wiedervereinigung eingeführt wurde, lassen sich nicht mehr nachweisen. Ein Risikopotenzial für Schwangere ohne Rötelnenschutz stellen vor allem die Immunitätsdefizite bei Kindern im Vorschulalter dar, die auf den verzögerten Beginn der Kleinkindimpfung, aber auch auf die geringere Akzeptanz der Kombinationsimpfung zurückzuführen sind. Im Vergleich zu Ländern wie Finnland, Schweden oder den USA, die der Elimination der konnatalen Röteln nahe sind, besteht in Deutschland noch ein erhebliches Potenzial von Empfänglichen. Die anhaltende endemische Viruszirkulation gefährdet die Hauptzielgruppe der Rötelnimmunprophylaxe, die Frauen in der Frühschwangerschaft. Erst wenn Impfraten von über 90% bei der MMR-Impfung der Kleinkinder im Laufe des zweiten Lebensjahres erreicht werden, besteht auch in Deutschland die reale Chance, nicht nur die Masern, sondern auch die konnatalen Röteln in den nächsten zehn Jahren auszurotten.

### Schlüsselwörter

Rötelnimpfung · Rötelnimmunität · Seroepidemiologie

Die Rötelnvirusinfektion, die im Kindesalter meist als leichte fieberhafte exanthematische Erkrankung verläuft, bewirkt bei empfänglichen Schwangeren vor allem im ersten Trimenon schwere Missbildungen des Embryos am Herzen, am Auge und am Innenohr. Die seit den frühen 70er Jahren zur Verfügung stehenden hochwirksamen attenuierten Lebendvirusimpfstoffe zielten auf die Prävention der als kongenitales Röteln-syndrom (CRS) bezeichneten Defekte, wobei zwei unterschiedliche Strategien praktiziert wurden. Zum einen wird eine selektive Impfung der Mädchen in der Präpubertät und von seronegativen jungen Frauen vorgenommen, um einen individuellen Schutz zu sichern. Zum anderen wird angestrebt, durch eine generelle Impfung im Kleinkindalter die Zirkulation von Rötelnvirus zu unterbrechen. Die WHO hat die Aufgabe formuliert, bis zum Jahr 2010 das CRS in Europa zu eliminieren. In Verbindung mit der angestrebten Elimination der Masern kann dies über eine generelle MMR-Impfung im Kleinkindalter realisiert werden [1, 2]. Länder mit nationalen Bekämpfungsprogrammen gegen Masern wie Finnland, Schweden und die USA haben durch die über 90%ige Beteiligung an der MMR-Impfung ein hohes Immunitätsniveau bereits im Kindesalter erzielt, so dass dort sehr günstige Voraussetzungen bestehen, nicht nur die Masern, sondern auch die konnatalen Röteln auszurotten (Übersicht 1, Tabelle 1) [3, 4, 5, 6]. In der Bundesrepublik Deutschland wurde ab Mitte der 70er Jahre die Rötelnimpfung für junge Mädchen in der Präpubertät sowie für seronegative Frauen mit Kinderwunsch angeboten. In der DDR stand keine Rötelnimmunprophylaxe zur Verfügung, so dass bis zur Wiedervereinigung eine na-

türliche Durchseuchung stattfand (Übersicht 2). Die MMR-Kleinkindimpfung, von der STIKO seit 1980 in den alten Bundesländern und seit 1990 im vereinigten Deutschland empfohlen (Übersicht 3), hat offenbar nur suboptimale Impfraten erreicht. Bei der Auswertung der Impfausweise vor Schuleintritt kam zutage, dass die Durchimpfung gegen Röteln deutlich geringer ist als bei Masern, wo im Durchschnitt Impfraten von 80% festgestellt wurden [7].

**„Ein Risiko für Schwangere ohne Rötelnenschutz sind vor allem die Immunitätsdefizite bei Kindern im Vorschulalter.“**

Zur Rötelsituation in Deutschland liegen wenige aussagefähige Informationen vor. Eine Meldepflicht besteht nur für Rötelnembryopathien, eine systematische Überwachung fehlt. In Deutschland kommen Röteln immer noch endemisch vor, mit saisonalen Gipfeln im Frühjahr und einem Trend zur Verschiebung in das jugendliche Alter. Durch die nicht unterbrochene Viruszirkulation besteht nach wie vor das Risiko von Primoinfektionen in der Schwangerschaft.

Die vorliegenden seroepidemiologischen Studien aus dem Zeitraum von 1990 bis 1998 sollen einen Beitrag zur objektiven Einschätzung der Populationsimmunität bei Röteln in Deutschland leisten. Von besonderem Interesse ist dabei die Situation nach Einführung

Dr. Annedore Tischer  
Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin

A. Tischer · E. Gerike

## Rubella in Germany: Results of the seroepidemiological surveillance from 1990–1998

### Abstract

The present situation regarding rubella is reflected in seroprevalence studies performed between 1990 and 1998. By selective immunisation of girls and young women (the female population >13 years of age) it was possible to a wide extent to close immunity gaps in young adults which occurred in the pre-vaccination era. In 1998 in the cohort of the 18–30-year-old population only 0.8–3% of the women were seronegative for rubella, compared to 5–13% of the men. Differences regarding immunity between old and new federal Länder are no longer existent, although vaccination against rubella was only introduced in the new Länder after the reunification. Above all, a potential risk for pregnant women without protection against rubella is conferred by the high percentage of pre-school children without rubella immunity. This is due to the delay in starting to vaccinate small children, but also to a lower acceptance of the combined vaccination. Compared to countries like Finland, Sweden or the United States, which have almost achieved the elimination of congenital rubella syndrome (CRS), in Germany a considerable number of individuals remain susceptible to this infection. Continuous endemic virus circulation endangers the main target group of rubella vaccination, i. e. women in the early stages of pregnancy. Only when MMR vaccination rates of more than 90% are achieved in small children in the course of their second year of life, there will be a real chance in Germany to eradicate not only measles, but also the CRS over the next 10 years.

### Keywords

Rubella vaccination · Immunity against rubella · Seroepidemiology

### Übersicht 1

#### Zielsetzung der Rötelnimpfung/Kriterien der Elimination

- keine laborbestätigten Rötelninfektionen bei Schwangeren,
- kein Fall von konnatalen Röteln.

*Voraussetzung:* Unterbrechung der Viruszirkulation durch hohe Impfraten der MMR-Impfung:  $\geq 90\%$  der Kleinkinder sowie  $\geq 95\%$  der Jugendlichen und jungen Erwachsenen, Termin für die Elimination in der WHO-Region Europa: 2010–2020

der Rötelnimmunprophylaxe in den neuen Bundesländern und ein Vergleich mit ausgewählten europäischen Ländern. Es wird über die Erfahrungen im Rahmen der Tätigkeit als Nationales Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln berichtet.

### Material und Methoden

Für die Seroprävalenzstudien standen Serumsammlungen aus dem Zeitraum von 1990 bis 1998 zur Verfügung. Die wesentlichen Merkmale sind in Tabelle 1 zusammengefasst, wobei der Anteil an weiblichen und männlichen Probanden in allen Serumsammlungen ausgeglichen war. Bei dem European Sero-Epidemiology Network (ESEN) 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 [8]. Die vergleichende Bewertung der Ergebnisse der Serosurveillance in den einzelnen Ländern erfolgte in einem speziell entwickelten Standardisierungsverfahren für die quantitativen Antikörperbefunde [9]. Für die Beurteilung der Leihimmunität wurden neben den Seren der <1-Jährigen aus der Serumsammlung von 1995/96 auch Seren von 54 Müttern mit natürlich erworbener Rötelnimmunität und ihren Kindern im Alter von drei, sechs, acht, zehn und zwölf Monaten untersucht, die 1989/90 entnommen worden waren.

### Übersicht 2

#### Röteln-Impfstrategien in Deutschland

	Alte Bundesländer	DDR/Neue Bundesländer
ab 1970/1975	Impfung der präpubertären Mädchen und seronegativen Frauen	kein Rötelnimpfstoff verfügbar
1980	MMR-Impfung für alle Kinder ab 15. Lebensmonat	
1990/91	MMR-Wiederimpfung für alle Kinder ab 6. Lebensjahr	Einführung der MMR-Impfung für alle Kinder und der monovalenten Impfung für Mädchen und seronegative Frauen

### Übersicht 3

#### STIKO-Empfehlungen für den Rötelnenschutz, Stand Jan. 2000 Impfkalender für Säuglinge, Kinder und Jugendliche

1. MMR-Impfung ab 12. Lebensmonat, möglichst bis Ende des 2. Lebensjahres,
2. MMR-Impfung, möglichst vor Schuleintritt.

- Mindestabstand zur 1. MMR-Impfung vier Wochen.

Vollständiger Impfschutz liegt bei Nachweis von zwei MMR-Impfungen vor, so dass sich eine zusätzliche Rötelnimpfung der Mädchen erübrigt.

#### Indikationsimpfung

für seronegative Frauen mit Kinderwunsch, ungeimpfte Personen in Einrichtungen der Geburtshilfe sowie der Kinder- und Säuglingspflege.

Tabelle 1  
**Untersuchungsmaterial für Seroprävalenzstudien**

Jahr	Umfang der Serumsammlung	Altersgruppen (Jahre)	regionale Zuordnung	wesentliche Merkmale
1990	2406	<1 bis ≥60	5 Bezirke der DDR	Probandenfragebogen mit Impfdaten
1993	3266	1 bis ≥60	5 alte Bundesländer, Berlin und 4 neue Bundesländer	diagnostische Restseren
1995/96	5937	<1 bis ≥60	alle Bundesländer	diagnostische Restseren ESEN-Projekt*
1997/98	7200	≥19 bis ≥60	alle Bundesländer	erster gesamtdeutscher Bundes-Gesundheitssurvey

\*European Sero-Epidemiological Network

Die zum Nachweis der Antikörper gegen Rötelnvirus eingesetzten Methoden, ihre Charakteristika und Bewertungskriterien sind in Tabelle 2 aufgeführt. Nach umfangreichen verglichenen Untersuchungen wurde der Enzymimmunoassay (EIA) als Methode der Wahl verwendet [10]. Der Plaqueneutralisationstest (PNT) diente zur Bestätigung grenzwertiger und zur Prüfung negativer Befunde. Die Proben aller Seroprävalenzstudien wurden unter einheitlichen Bedingungen (Enzygnost® Behring und Behring ELISA-Prozessor II) untersucht. Die Aufbewahrung der Serumproben bis zum Test erfolgte bei mindestens -20°C.

## Ergebnisse

### Altersspezifische Immunitätslage

Der Verlauf der natürlichen Durchseuchung mit Rötelnvirus von den <1-Jährigen bis zu den Erwachsenen kann an der 1990 in der DDR durchgeführten Seroprävalenzstudie demonstriert werden. Bis zu 80% der Population hatten sich bis zum Alter von zehn Jahren mit Röteln infiziert. Danach nahm der Anteil an Seropositiven nur noch wenig zu, so dass bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen noch Immunitätslücken von 8% bis 10% vorhanden waren, die erst bei den ≥40-Jährigen auf <5% zurückgingen (Abb. 1). Bei einem Vergleich der Seronegativraten in der Gruppe der 15- bis <20-Jährigen aus den Serumsammlungen von 1990 bis 1998 zeigen sich sehr ähnliche Werte. So ist 1990 in der DDR eine Immunitätslücke von 8,3% zu finden, 1993 beträgt sie in den neuen Bundesländern 7,3% und in der 1995/96 in ganz Deutschland gesammelten Stichproben 9,6% (Abb. 2). Auch im Bundes-Gesundheitssurvey 1998 ist die Seronegativrate 8,3% in dieser Altersgruppe.

Werden die mittleren IU/ml für Rötelnantikörper in den Altersgruppen der 1- bis 20-Jährigen in den drei erstgenannten Stichproben betrachtet, so sind die höchsten Werte bei den 3- bis <6-Jährigen in der Studie von 1990/DDR zu finden (320 IU/ml, Konfidenzintervall KI 234-405) sowie bei den 6- bis 15-Jährigen in der Studie von 1993/neue Bundesländer (286 IU/ml, KI 202-352). Die niedrigsten mittleren Antikörperwerte sind in der Stichprobe von 1995/96 bei Auswertung aller Bundesländer bei den

Tabelle 2  
**Untersuchungsmethoden**

Testmethode	Kurzbeschreibung bzw. Hersteller	Bewertungsmodus
Enzymimmunoassay (EIA)	Enzygnost®, DADE Behring	OD* <0,100=negativ, 0,100-0,200=grenzwertig, >0,200=positiv (>7 IU/ml)
Hämolyisis-in-Gel-Test (HIG)	Dr. Koch & Dr. Merk	Durchmesser in mm, <5=negativ, 5-7=grenzwert., 8-9=schwach positiv, ≥10=positiv (=HHT 1:32)
Hämagglutinationshemmtest (HHT)	Rube-HIT®, DADE Behring	Titer, ≥1:8=positiv
Plaqueneutralisationstest (PNT)	In-house, Rötelnvirus Wistar RA 27/3 auf RK 13-Zellen, 30 plaquebildende Einheiten	≥50% Plaquereduktion ab Serumverdünnung 1:2=positiv

\*optische Dichte

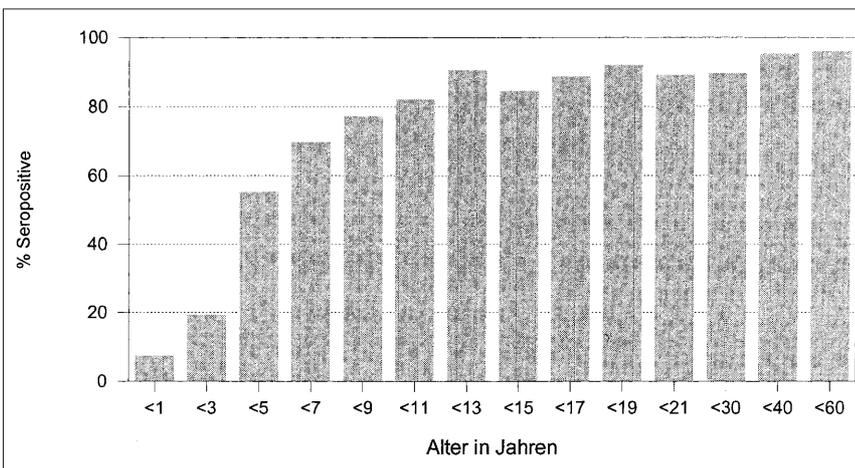


Abb. 1 ▲ Populationsimmunität bei Röteln, altersspezifischer Anteil an Seropositiven in der Seroprävalenzstudie 1990 in der DDR, in der nicht gegen Röteln geimpft wurde. n=5937, Methoden: Hämolyisis-in-Gel-Test und Enzymimmunoassay

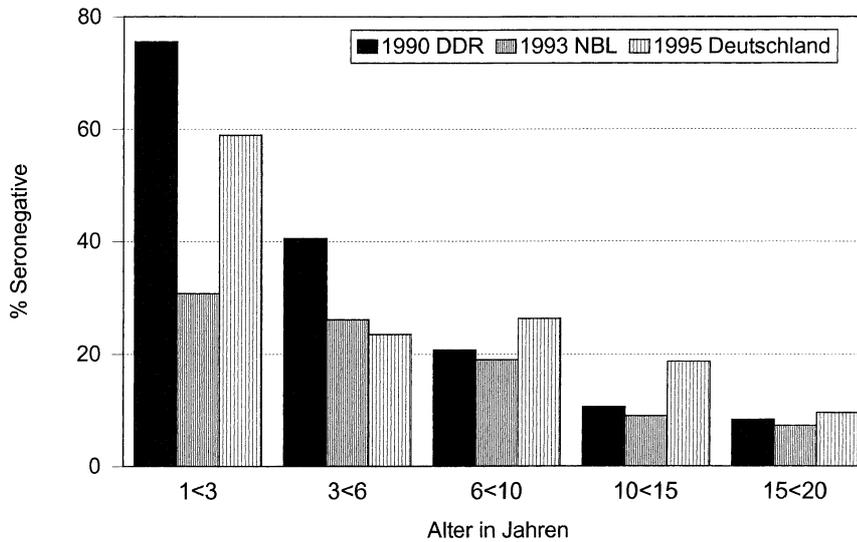


Abb. 2 ▲ Röteln-Immunitätslücke bei Kindern und Jugendlichen, % der Seronegativen in folgenden Seroprävalenzstudien: 1990 DDR n=1603, 1993 neue Bundesländer, n=824, 1995/96 Deutschland n=818, Methode: Enzymimmunoassay

<6-Jährigen zu sehen. Diese bei etwa 100 IU/ml liegenden Werte steigen bei den 10- bis <15-Jährigen auf 200 IU/ml und fallen dann bei den <20-Jährigen leicht ab auf 175 IU/ml (KI 81–269). Auch in den anderen Stichproben sinken die mittleren Antikörperwerte mit zunehmendem Alter ab, so dass die Werte bei den 15- bis 20-Jährigen in den drei Stichproben kaum voneinander abweichen (Abb. 3). Ab einem Alter von 40 Jahren sind sowohl in der Stichprobe aus der DDR als auch in den anderen Stichpro-

ben mittlere Antikörperwerte um 100 IU/ml zu verzeichnen.

**“Bei Kindern im zweiten Lebensjahr sind in Deutschland für Masern und Röteln hohe Immunitätsdefizite von fast 80% zu verzeichnen!”**

Die Seroprävalenzstudie 1995/96 umfasste erstmals das gesamte Bundesgebiet. In Abb. 4 werden die Immunitäts-

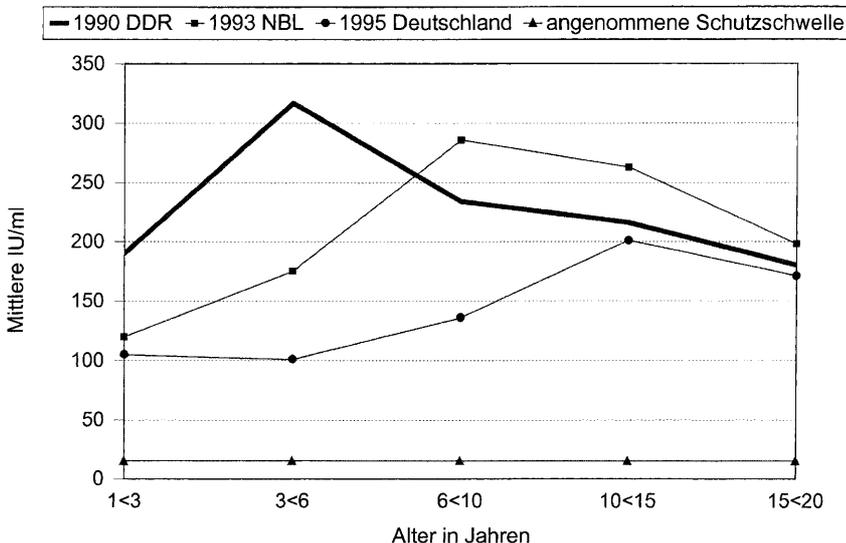


Abb. 3 ▲ Mittlere Röteln-Antikörperwerte der Seropositiven in IU/ml bei Kindern und Jugendlichen zu verschiedenen Zeitpunkten: 1990 DDR n=1603, 1993 neue Bundesländer n=824, 1995/96 Deutschland n=818, Methode: Enzymimmunoassay

lücken in den einzelnen Altersgruppen bei Röteln denen bei Masern gegenübergestellt. Im zweiten Lebensjahr sind für Masern und Röteln gleichermaßen hohe Immunitätsdefizite von fast 80% zu verzeichnen. Im dritten und vierten Lebensjahr reduziert sich der Anteil an Seronegativen auf etwa die Hälfte und nimmt bei Masern kontinuierlich ab bis auf ≤2% bei den ≥21-Jährigen. Bei Röteln liegt die Seronegativrate immer höher als bei Masern. Besonders deutlich ist die Diskrepanz bei den fünf- bis elfjährigen Kindern, wo der Anteil an Empfänglichen gegenüber Röteln um 10% bis 23% höher liegt als bei Masern, für die Immunitätslücke ≤10% beträgt. Auch bei den 21- bis 30-Jährigen ist die Immunitätslücke bei Röteln mit 7% bis 4,7% immer noch größer als bei Masern (2,2% bis 1,7%).

### Geschlechtsspezifische Immunitätslage

Unter den Bedingungen der natürlichen Durchseuchung sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den Immunitätslücken in der männlichen und weiblichen Bevölkerung zu verzeichnen. In der Vorimpfära (Stichprobe DDR 1990) bestand noch vom 21. bis 25. Lebensjahr eine Immunitätslücke von 8,8% bei Frauen und 6,2% bei Männern. Bei den Frauen reduzierte sie sich dann 1995 auf knapp 6% und 1998 auf <2% (Abb. 5).

**“In der Altersgruppe der 10- bis 30-Jährigen fallen enorme Differenzen bei den Immunitätsraten zwischen männlichen und weiblichen Probanden auf.”**

Auch in der 1995/96 in ganz Deutschland gezogenen Stichprobe zeigt sich, dass bis zum zehnten Lebensjahr keine Unterschiede bei der Immunitätslücke in der weiblichen und männlichen Population nachzuweisen sind. Erst ab der Altersgruppe 10 bis <15 Jahre fallen signifikante Differenzen auf. Bei den weiblichen Probanden beträgt hier die Seronegativrate 12%, bei den männlichen dagegen mit 26% über das Doppelte. Mit 7% versus 15% setzt sich diese Diskrepanz in der nächsten Altersgruppe (15 bis <20 Jahre) fort (Abb. 6). Bei den jungen

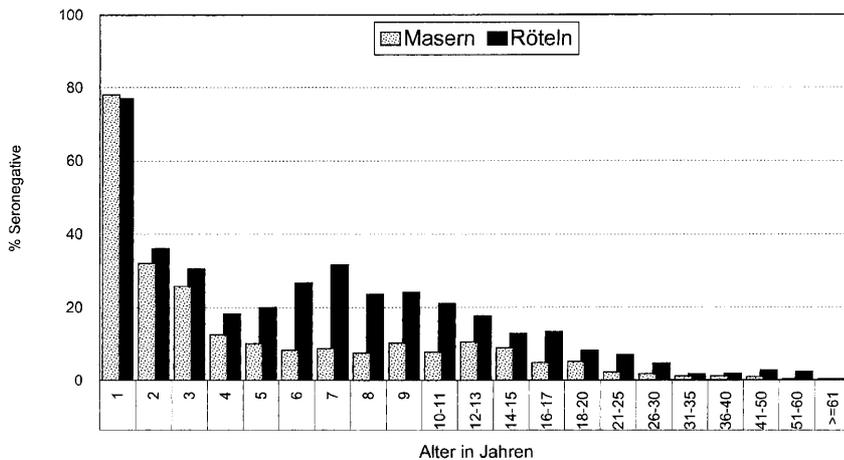


Abb. 4 ▲ Populationsimmunität bei Masern und Röteln, altersspezifische Immunitätslücke (% Seronegative) in der Seroprävalenzstudie Deutschland 1995/96, n=5937, Methode: Enzymimmunoassay

Erwachsenen sind die Unterschiede besonders gravierend. Während bei den Frauen 1998 nur 0,8% bis 3% Seronegative gefunden wurden, sind es bei den Männern 4,9% bis 13% (Abb. 6). Erst nach dem 30. Lebensjahr stellt sich eine ausgeglichene Populationsimmunität ein. Die Auswertung der Befunde zu den mittleren quantitativen Antikörperwerten getrennt nach dem Geschlecht lässt keine Unterschiede erkennen.

**Situation in den alten und neuen Bundesländern**

Deutliche Unterschiede gegenüber der natürlichen Durchseuchung sind bei ei-

nem Vergleich der Seronegativraten für Röteln in der Stichprobe von 1993 aus den neuen Bundesländern in den Altersgruppen der Ein- bis unter Sechsjährigen zu erkennen. Gegenüber 1990 war 1993 eine Reduktion der Immunitätslücken um 14% bis 35% erfolgt (Abb. 2). Bei den Ein- bis unter Dreijährigen lag die Seronegativrate in den neuen Bundesländern nun bei 30,8% und damit noch 20% niedriger als in den alten Bundesländern. Allerdings hatte sich in der Stichprobe von 1995/96 diese Diskrepanz bereits verringert, so dass in der gleichen Altersgruppe die Immunitätslücke in den neuen Bundesländern 54% und in den alten Bundesländern 64%

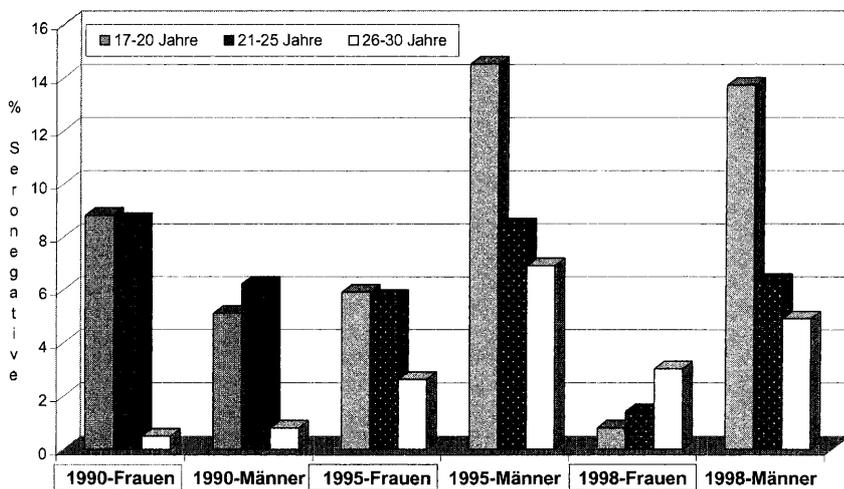


Abb. 5 ▲ Geschlechtsspezifische Immunitätslücke (% Seronegative) bei jungen Erwachsenen (17 bis 30 Jahre) zu verschiedenen Zeitpunkten, Seroprävalenzstudie DDR 1990: n=379, Deutschland 1995: n=1165 und Deutschland 1998: n=1432, Methode: Enzymimmunoassay

betrug. Für Deutschland insgesamt lag sie bei 59% (Abb. 2). In den höheren Altersgruppen waren die Unterschiede noch geringer und damit ebenfalls nicht signifikant. Bei den mittleren Antikörperwerten wurden in der Stichprobe von 1990 (DDR) bei den bis <sechsjährigen wesentlich höhere Werte ermittelt als in den Stichproben von 1993 (neue Bundesländer) und 1995/96 (ganz Deutschland, Abb. 3). Der 1990 bei den Drei- bis Sechsjährigen liegende Peak ist 1993 bei den Sechs- bis zehnjährigen zu finden (Abb. 4). Die 1990 bei jungen Frauen (17 bis 25 Jahre) aus der DDR gefundene Immunitätslücke ist 1995 auf 6% reduziert und 1998 liegt sie unter 1% (Abb. 5).

**Stand der Dinge in ausgewählten europäischen Ländern**

Bei der Auswertung der im Rahmen des ESEN erhobenen Befunde zur Immunitätslage bei Röteln zeigte sich, dass Deutschland ähnlich wie bei Masern nur den vorletzten Platz unter den sieben Ländern einnimmt (Tabelle 3). Im Vergleich zu den Ländern mit einem sehr hohen Immunitätsniveau bereits ab einem Alter von zwei bis vier Jahren treten die Defizite in Deutschland besonders deutlich hervor. Während in Finnland und den Niederlanden die Immunitätslücke in diesen Altersgruppen nur 2% bis 3% beträgt, hatten in Deutschland 29% der Kleinkinder keinen Rötelnenschutz.

**“Deutschland steht in puncto Rötelnenschutz hinter vielen anderen europäischen Ländern!”**

In der Gegenüberstellung der Seronegativraten bei den Zehn- bis 39-Jährigen für die gesamte und separat für die weibliche Bevölkerung wird deutlich, dass die Seronegativraten bei Mädchen und Frauen fast immer niedriger liegen als in der Gesamtbevölkerung. Italien weist bei den Frauen im gebärfähigen Alter mit 7% bis 10% die höchste Rate an Empfänglichen auf (Tabelle 3).

**Leihimmunität**

Die 1989/90 von Müttern aus der DDR und deren Säuglingen im Laufe des ersten Lebensjahres entnommenen Seren wurden sowohl mit dem EIA als auch

Tabelle 3

**Rötelnempfindliche in sieben europäischen Ländern anhand der altersspezifischen Seronegativraten in Prozent, ermittelt im Rahmen des European Sero-Epidemiological Network. In den Altersgruppen der Zehn- bis 39-Jährigen sind die Seronegativraten für Mädchen und Frauen separat in Klammern ausgewiesen. Methode: Enzymimmunoassay**

Land	n	2-4	5-9	10-14	15-19	20-39	≥40 J.
Finnland	3105	2,5	4	3 (3)	1,5 (1)	2,5 (1)	2,5
Niederlande	8303	3	3	2 (1)	2 (0)	3 (2)	1
Großbritannien	2766	10	5,5	5 (2)	7 (2)	5 (2)	5
Frankreich	2879	8,5	7,5	15,5 (17)	16,5 (12)	4 (1)	2
Dänemark	3106	21	12,5	13,5 (12)	7,5 (9)	-	-
Deutschland	5152	29	25,5	19 (13)	11 (7)	5 (3)	4
Italien	3567	35	38,5	33 (26)	16 (10)	8,5 (7)	4

mit dem PNT auf Rötelnantikörper untersucht. Bei der Gegenüberstellung der Raten an Positiven, Grenzwertigen und Negativen zeigte sich, dass bei den im EIA negativen Seren auch mit dem PNT meistens keine Antikörpertiter  $\geq 1:2$  nachzuweisen waren. Dagegen erbrachte der PNT fast ausnahmslos positive Werte in den Proben, die vom EIA als grenzwertig ausgewiesen wurden. Nach Ablauf des ersten Lebenshalbjahres waren noch bei über 60% der Kinder maternale Rötelnantikörper nachweisbar, im achten Lebensmonat dagegen nur noch bei 20%. Erst im zehnten bis zwölften Monat waren alle seronegativ (Abb. 7).

Eine auswertbare Anzahl von Seren der <1-Jährigen lag in der Serumsammlung von 1995/96 nur aus den neuen Bun-

desländern vor. Die Raten an Seropositiven waren ähnlich denen in der zuerst genannten Studie. Im Alter von vier bis sechs Monaten hatten 67% der Kinder noch Rötelnantikörper, bei den sieben bis neun Monate alten Kindern 12%. Auch die mittleren Antikörperwerte in IU/ml der Mütter und der Kinder im Verlauf des ersten Lebensjahres unterschieden sich in beiden Stichproben nicht. Von 150 IU/ml bei den Müttern bzw. 154 IU/ml bei den Neugeborenen sank der Antikörperspiegel bis zum achten Lebensmonat auf 5,4 IU/ml bzw. 8,5 IU/ml (Abb. 7).

### Diskussion der Ergebnisse

Die vorgestellten Seroprävalenzstudien dienen der Einschätzung der Populationsimmunität im Unterschied zur Beur-

teilung der individuellen Immunität gegenüber Röteln, die Bestandteil der Betreuung von jungen Frauen mit Kinderwunsch ist. In Deutschland gelten dafür die Mutterschaftsrichtlinien, in denen für den Nachweis von Rötelnantikörpern der HHT vorgeschrieben ist [11]. Bei einem Titer von  $\geq 1:32$  wird Immunität angenommen, die Spezifität niedrigerer Titer ist mit einer anderen Methode zu überprüfen (Übersicht 4). Für die Einschätzung der Immunitätslage in der Bevölkerung werden sowohl die altersspezifischen Raten an Seropositiven bzw. Seronegativen herangezogen als auch die mittleren Antikörperwerte der Seropositiven, ausgedrückt in Internationalen Einheiten. Wie bei anderen Infektionserregern nachweisbar, bestehen auch bei der Rötelninfektion deutliche Unterschiede in der quantitativ messbaren Immunreaktion auf Wild- bzw. attenuierte Impfviren. Generell gilt, dass bei Geimpften im Durchschnitt niedrigere Antikörperwerte zu finden sind [12, 13, 14, 15, 16, 17]. In Deutschland werden seit den 80iger Jahren nur Impfstoffe mit dem Impfvirusstamm RA 27/3, vermehrt auf humanen diploiden Zellen, eingesetzt. Dieses Impfvirus, das weltweit verwendet wird, ist durch sehr gute Verträglichkeit bei hoher Immunogenität mit Serokonversionsraten von  $>90\%$  bis 100% gekennzeichnet [14, 15, 16, 17]. Für die Bestimmung der Populationsimmunität wurde als Methode der Wahl ein EIA eingesetzt, der quantitative Ergebnisse in Internationalen Units liefert (Tabelle 2). Im Rahmen des ESEN-Projektes verwendeten die teilnehmenden Länder ebenfalls EIAs. Die Ergebnisse wurden über ein spezielles Verfahren standardisiert, wobei für "seropositiv" ein cut off von  $>10$  IU/ml galt [9]. Unsere Überprüfung von EIA-Ergebnissen mit dem PNT ergab, dass bei den meistentgrenzwertigen und bei allen schwach positiven Resultaten (8–12 IU/ml) neutralisierende Antikörper nachzuweisen waren (Abb. 7). Diese Werte wurden deshalb den Seropositiven zugerechnet. Der Anteil an grenzwertigen Antikörperbefunden lag bei Röteln in den untersuchten Stichproben mit 0,9% wesentlich niedriger im Vergleich zu Masern (2,7%) und Mumps (7,5%) und entspricht damit ähnlichen Befunden bei Impfstudien [17]. Der Impfstatus der Probanden in den Serumsammlungen war nicht bekannt. Für die Stichprobe aus der DDR

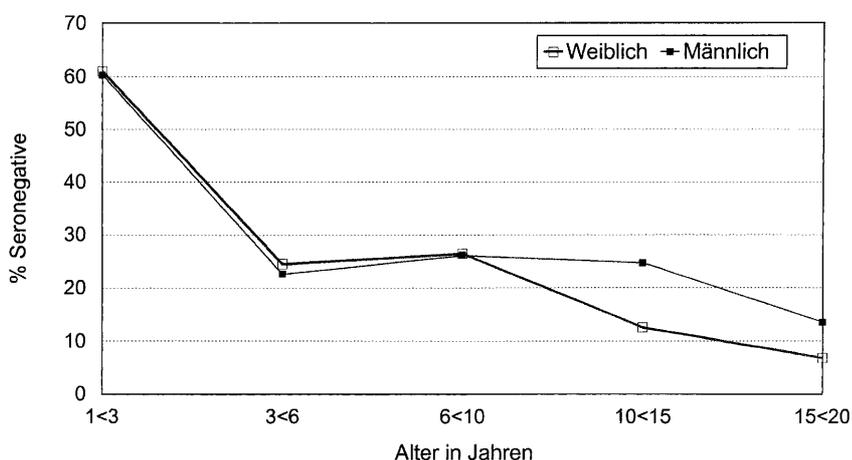


Abb. 6 ▲ Alters- und geschlechtsspezifische Immunitätslücke (% Seronegative) bei Kindern und Jugendlichen, Seroprävalenzstudie Deutschland 1995/96, n (weiblich)=363, n (männlich)=462, Methode: Enzymimmunoassay

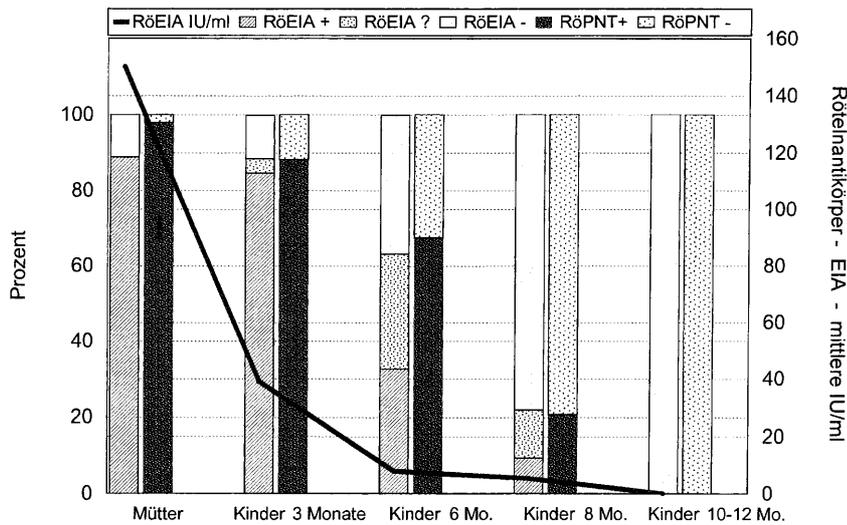


Abb. 7 ▲ Elimination maternalen Antikörper gegen Röteln im Verlauf des ersten Lebensjahres, Serumproben von Müttern (n=54) mit natürlich erworbener Rötelnimmunität und ihren Kindern im Alter von 3, 6, 8 und 10 bis 12 Lebensmonaten, mittlere Antikörperwerte in IU/ml und Rate an serologisch Positiven, Grenzwertigen und Negativen, Methoden: Enzymimmunoassay und Plaque-neutralisationstest

von 1990 gilt generell "nicht geimpft". Da der Antikörpernachweis keine Unterscheidung zwischen der durch Impfung oder durch natürliche Infektion erworbenen Immunität zulässt, ist kein Rückschluss auf Impfraten möglich. In Deutschland werden die Impfdaten nicht regulär erfasst, nur im Rahmen der Einschulungsuntersuchungen erfolgt eine Kontrolle der Impfdokumente. Somit können die Ergebnisse der vorliegenden Seroprävalenzstudien nur schätzungsweise mit den in Deutschland im Laufe

der Jahre vorgenommenen Impfmaßnahmen korreliert werden (Übersicht 1).

### Altersspezifische Immunitätslage

Die 1990 in der DDR durchgeführte Seroprävalenzstudie zeigt den für die Vorimpfära charakteristischen Verlauf der natürlichen Durchseuchung, wie er auch in anderen europäischen Ländern vor Einführung der Impfung gefunden wurde [18, 19, 20, 21, 22, 23]. Die im Vergleich zu Masern geringere Kontagiosität der Rötelnvirusinfektion resultierte in Immunitätslücken von ca. 10% bei jungen Erwachsenen. Unter den sozioökonomischen Bedingungen der DDR mit der umfassenden kollektiven Betreuung ab dem Kleinkindalter hatten bereits bis zum Schuleintritt fast 70% der Kinder schon Rötelnvirusinfektionen durchgemacht (Abb. 1). Epidemische Wellen konnten in etwa vierjährigem Abstand registriert werden, die letzte Rötelnepidemie mit ca. 100 000 gemeldeten Fällen war 1989 abgelaufen. In der Darstellung der altersspezifischen mittleren Antikörperwerte der Seroprävalenzstudien von 1990 (DDR) bis 1995/96 spiegelt sich das deutlich wider (Abb. 3). Der 1990 in der Altersgruppe 3 bis <6 Jahre zu erkennende Peak kann auf die 1989 abgelaufene Epidemie zurückgeführt werden. 1993 liegt dann der Gipfel des Kurvenverlaufes bei den Sechs- bis

<Zehnjährigen in den neuen Bundesländern. Die 1990 bei den bis Sechsjährigen verzeichneten Werte sind bis doppelt so hoch wie die Werte, die in den gleichen Altersgruppen 1995/96 gefunden wurden bei einer geschätzten Impfrate von 60%. Auch bei den bis <Zehnjährigen ist 1995/96 ein deutlich niedrigeres Niveau zu verzeichnen als 1993 in der gleichen Altersgruppe. Dies lässt auf den zunehmenden Einfluss von Impfungen und die Zurückdrängung der Wildvirusinfektionen schließen. Dass die nach Impfung erreichten Antikörperspiegel im Vergleich zu den postinfektiösen Werten nur etwa halb so hoch sind, wurde vielfach berichtet und auch durch das NRZ MMR bei Impfstudien und Anwendungsbeobachtungen gezeigt [12, 13, 17, 24, 25, 26, 27].

In der Stichprobe von 1995/96 nehmen die mittleren Antikörperwerte zu von etwa 100 IU/ml bei den bis <Sechsjährigen bis 200 IU/ml bei den Zehn- bis <15-Jährigen. Dies spricht nicht nur für den Erfolg der präpubertären Mädchenimpfung, sondern kann auch als Effekt von Boosterungen interpretiert werden. Vor allem bei Impfungen mit grenzwertigen und schwach positiven Antikörperwerten nach der ersten Impfung konnte dies nach Gabe der zweiten Dosis gezeigt werden. Für Deutschland kann nicht ausgeschlossen werden, dass trotz Impfmunität durch Kontakt mit endemisch zirkulierenden Wildviren gelegentlich eine inapparente Reinfektion mit entsprechender immunologischer Reaktion stattfindet [13, 17, 27, 28, 31]. Ab der Altersgruppe Zehn- bis <15 Jahre ist sowohl nach natürlich erworbener Immunität (DDR 1990) als auch bei der durch Impfungen beeinflussten Immunitätslage der Trend zum Titerabfall zu beobachten, der zur Annäherung der Werte bei den 15- bis <20-Jährigen führt (Abb. 3). Aus klinisch epidemiologischen Daten von Ländern mit einer umfassenden Rötelnüberwachung kann geschlossen werden, dass ein Anteil von ≥90% Seropositiven (>10 IU/ml) zur weitgehenden Zurückdrängung der Röteln und damit auch des CRS führt [12, 13, 26, 27, 29, 30, 31]. In allen Seroprävalenzstudien liegen die ermittelten Durchschnittswerte in allen Altersgruppen immer ein Vielfaches über dieser angenommenen Schwellenlinie (Abb. 3).

#### Übersicht 4

##### Kontrolle der individuellen Rötelnimmunität

##### Zielgruppe:

Frauen mit Kinderwunsch vor Eintritt einer Schwangerschaft sowie seronegative Frauen 8–10 Wochen nach Rötelnimpfung

##### Bewertungsmaßstab

Nachweis spezifischer Antikörper entsprechend Mutterschaftsrichtlinie: Hämagglutinationshemmtest-Titer ≥1:32. Die Spezifität von Titern <1:32 ist mit anderen Methoden zu bestätigen wie z.B. dem Hämolyse-in-Gel-Test, dem Enzymimmunoassay oder dem Plaque-neutralisationstest. Dokumentation im Impfausweis bzw. im Mutterschaftspass

## **“Der Rötelschutz für Mädchen wird oft bis in deren Präpubertät hinausgeschoben.”**

Werden die in der Seroprävalenzstudie von 1995/96 ermittelten Seronegativraten sowohl bei Röteln als auch Masern und Mumps betrachtet, so fällt besonders die beträchtliche Immunitätslücke im frühen Kleinkindalter auf (Abb. 4, Mumps nicht dargestellt) [32]. Dieses alle drei Erreger betreffende Defizit lässt sich nur mit dem sehr verzögerten Beginn der MMR-Impfung erklären. Die bis zum vierten Lebensjahr ähnlich hohen Negativraten bei Masern und Röteln spiegeln offenbar die unbefriedigende Impfbeteiligung wider. Die zwischen dem fünften bis elften Lebensjahr gefundenen signifikanten Unterschiede zwischen den Seronegativraten bei Röteln und Masern sind Ausdruck der geringeren Akzeptanz der Rötelnimpfung im Kindesalter generell. Verstärkt wird dieses Phänomen durch die Auffassung, den allgemein für wichtig erkannten Rötelschutz für Mädchen bis in deren Präpubertät hinauszuschieben. Diese Annahme lässt sich eindeutig belegen durch die Auswertung von Schuleingangsuntersuchungen. So wurde 1997/98 bei der Kontrolle der Impfausweise (n=532 547) eine um 20% niedrigere Rötelnimpfrate im Vergleich zu Masern und Mumps gefunden [6]. Diese Unterschiede traten nur in den alten Bundesländern auf und sprechen für ein noch bestehendes Unverständnis von Ärzten über epidemiologisch effektive Maßnahmen zur Rötelnbekämpfung [33]. Gleichlautende Befunde wurden von einer 1996/97 in den alten Bundesländern durchgeführten DVV-Studie vorgelegt [34]. Die zwischen zwölften und 18. Lebensjahr zu verzeichnende Reduktion der Rötelnseronegativen spiegelt den Effekt der selektiven Mädchenimpfung wider (Abb. 4). Das kommt besonders bei der geschlechtsspezifischen Auswertung zum Ausdruck (Abb. 6). In der gesamten Population wird durch die Impflücken bei Kindern und das Reservoir Rötelnempfänglicher bei männlichen Jugendlichen und jungen Erwachsenen die Rötelnviruszirkulation aufrechterhalten. Erst in den Altersgruppen ab 26 Jahre liegt die Immunitätslücke unter 5% als Kennzeichen der abgeschlossenen Durchseuchung. Die

Masernvirusinfektion mit ihrer fast 100% betragenden Kontagiosität erreicht zwischen dem zehnten und 15. Lebensjahr diesen Zustand. Die anhand der ersten gesamtdeutschen Seroprävalenzstudie von 1995/96 erkennbare Rötelnimmunitätslage wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst: zum einen von der seit den 70er Jahren praktizierten Mädchenimpfung und zum anderen vom zunehmenden Einfluss der Kleinkindimpfungen gegen MMR seit 1980, aber auch von den noch ablaufenden Wildvirusinfektionen.

### **Geschlechtsspezifische Immunitätslage**

Die nachweisbaren geschlechtsspezifischen Unterschiede der Rötelnimmunitätslage sind Ausdruck der seit Anfang der 70er Jahre in der Bundesrepublik praktizierten selektiven Impfung von Mädchen und Frauen. Damit wurde im Vergleich zur Vorimpfära ein deutlich verbesserter Individualschutz erreicht. Allerdings bedeuten sowohl die hohen Raten an Empfänglichen bei den Kleinkindern (Abb. 4) als auch die Seronegativität in der männlichen Population ein erhebliches Risikopotenzial für ungeschützte Schwangere. Dass in Deutschland sowohl bei den für 1999 als auch bei den für 1998 gemeldeten vier Fällen an Rötelnembryopathien mit einer erheblichen Dunkelziffer zu rechnen ist, zeigen die Untersuchungszahlen bei Verdacht auf akute Röteln in der Schwangerschaft in einem großen diagnostischen Labor. Davon ausgehend muss auf mindestens 50 Rötelnembryopathien/Jahr hochgerechnet werden [35].

### **“Kleinkinder und männliche Seronegative stellen ein erhebliches Risiko der Röteln-Übertragung für ungeschützte Schwangere dar!”**

Die Erfahrungen in Ländern mit nationalen Bekämpfungsprogrammen, die den Schwerpunkt auf die möglichst frühzeitige MMR-Impfung der gesamten kindlichen Population legen, zeigen eindeutig, dass die Rötelnelimination nicht über den Individualschutz der Frauen allein zu erreichen ist [4, 18, 21, 30, 36, 37, 38]. Die STIKO-Empfehlungen enthalten daher seit 1998 nicht mehr die

monovalente Rötelnimpfung, die ausschließlich die Mädchen zwischen elften bis 15. Lebensjahr erfasste, sondern generell die 2-Dosenimpfung mit MMR-Impfstoff für alle Kinder und Jugendlichen ab dem zweiten bis zum 18. Lebensjahr. Die Rötelnprävention im frühen Kleinkindalter steht im Mittelpunkt und ist am besten geeignet, die noch rötelnempfänglichen Frauen zu schützen.

Gerade bei der Rötelnimpfung erhält die Dauer des Impfschutzes, der eine Jahrzehnte später mögliche Infektion verhindern soll, besondere Bedeutung. Alle bisherigen Verlaufsbeobachtungen bei Impfungen für einen Zeitraum von bis zu 30 Jahren sprechen für eine langanhaltende, der natürlichen Immunität vergleichbare Immunität bei Anwendung der 2-Dosenimpfung [3, 6, 12, 14, 21, 27, 30, 37, 38]. Unsere Seroprävalenzstudien in Deutschland bis 1998, die die zunehmende Impfmunität in der weiblichen Population bis zum 30. Lebensjahr belegen, fügen sich in diesen Kontext ein.

### **Situation in den alten und neuen Bundesländern**

Trotz der 1989 in der DDR abgelaufenen Rötelnepidemie waren in der Seroprävalenzstudie von 1990 in der Altersgruppe der Ein- bis <Dreijährigen noch über 70% Seronegative zu finden, die jedoch in der nächsten Altersgruppe auf nahezu die Hälfte reduziert waren. Das deutet auf eine frühzeitig stattgefundenen Durchseuchung, da in der DDR nahezu alle Kinder einen Kindergarten besuchten.

Der drastische Abbau der Immunitätslücke in der Altersgruppe 1 bis <3 Jahre in der Seroprävalenzstudie von 1993 (neue Bundesländer) gegenüber 1990 lässt erkennen, dass gleich nach Einführung der MMR-Kombinationsimpfung 1990/91 die neuen Impfangebote offenbar sehr gut angenommen wurden [7]. Bereits zwei Jahre später haben sich aber offensichtlich die MMR-Impfraten im frühen Kleinkindalter insgesamt den niedrigen Werten in den alten Bundesländern angenähert, was in den höheren Seronegativraten bei den Ein- bis <Dreijährigen in der Seroprävalenzstudie von 1995/96 widergespiegelt ist (Abb. 2). Dies zeigt sich auch in den bei Einschulungsuntersuchungen ermittelten Impfraten. In den neuen Bundesländern sind die Impfraten für Masern, Mumps, Röteln gleich im Unterschied zu

den alten Bundesländern, wo für Röteln bis zu 20% geringere Impfraten gefunden wurden [7].

### Situation in ausgewählten europäischen Ländern

Die am ESEN-Projekt beteiligten Länder hatten in den 70er Jahren die Rötelnimpfung für Mädchen in der Präpubertät eingeführt. Zwischen 1980 und 1987 wurde zusätzlich die generelle MMR-Impfung im Kleinkindalter empfohlen [39]. Ende der 80er Jahre zeigten epidemiologische Daten und die Ergebnisse mathematischer Modelle, dass allein mit der Strategie einer Impfung ausschließlich der weiblichen Population die konnatalen Röteln nicht zu eliminieren sind. In den in Tabelle 3 zusammengefassten Daten spiegelt sich deutlich die Wirkung der selektiven Impfung wider. Es ist aber auch zu sehen, dass in Ländern wie Finnland und Niederlande mit sehr hohen Raten bei der 2-Dosenimpfung mit MMR-Vakzinen schon im frühen Kleinkindalter ein sehr hohes Immunitätsniveau zu erreichen ist [4, 18, 21, 30, 36, 40, 41].

### Leihimmunität

Die Dauer der diaplazentar übertragene Immunität ist ausschlaggebend für die Empfehlung des Impftermines, da noch vorhandene maternale Antikörper den Impferfolg beeinträchtigen. In Deutschland wurde für die seit 1980 empfohlene MMR-Impfung der 15. Lebensmonat als frühester Impftermin festgesetzt. Zu dieser Zeit war bei allen Frauen eine natürlich erworbene Rötelnimmunität anzunehmen. 1998 wurde die erste MMR-Impfung auf den zwölften Lebensmonat vorverlegt, was durch internationale und eigene Ergebnisse gestützt wird [42, 43, 44, 45]. Bei Untersuchungen in der Schweiz, Italien und Deutschland zur Persistenz von maternalen Antikörpern gegen Masern, Mumps und Röteln waren im neunten bis zwölften Lebensmonat bei 5,9% bis 8,6% der Kinder noch Masernantikörper, aber nur noch bei 2,3% bis 5,2% Antikörper gegen Mumps und Röteln nachweisbar [42, 43, 44]. Die eigenen Untersuchungen zur Elimination der Rötelnantikörper zeigen, dass diese im sechsten Lebensmonat zwar noch bei ca. 60% der Kinder sowohl mit dem PNT als

auch mit dem EIA nachweisbar waren, die Werte aber im Mittel nur um 10 IU/ml liegen. Die vorliegenden Resultate belegen die Elimination der maternalen Antikörper gegen Röteln bis zum zehnten Lebensmonat und stützen damit die Empfehlungen der STIKO, den zwölften Lebensmonat als Termin für die erste MMR-Impfung wahrzunehmen.

### Schlussfolgerungen

Das serologische Monitoring der Rötelnimmunitätslage hat seinen besonderen Stellenwert für Deutschland unter Beweis gestellt. Mit Hilfe von Seroprävalenzstudien kann die Röteln-situation im Zeitraum 1990 bis 1998 objektiv charakterisiert werden. Die Vorteile der Röteln-schutzimpfung gegenüber der natürlichen Durchseuchung treten dabei voll zutage.

In der Vorimpfära (DDR 1990) betrug die Immunitäts-lücke bei jungen Erwachsenen ca. 10%. 1995 und 1998 ist sie in der weiblichen Population reduziert auf 3% bis 0,8%. Die Erfolge der selektiven Impfung junger Mädchen sind überzeugend nachweisbar, und die ausgebildete Immunität ist seit Einführung der Rötelnimpfung vor mehr als 20 Jahren stabil. Ein Risikopotenzial für Schwangere besteht vor allem in der unzureichend geimpften Kleinkindpopulation und in den relativ hohen Raten an Ungeschützten bei der männlichen Population. In den Seroprävalenzstudien spiegelt sich die sehr verzögerte Durchführung der MMR-Erstimpfung sowie die geringere Akzeptanz der Rötelnimpfung wider. Die größten Immunitätsdefizite bestehen bei Ein- bis Dreijährigen.

Der durch gezielte Impfeempfehlungen deutlich verbesserte Individualschutz der Hauptrisikogruppe, der Frauen mit Kinderwunsch, reicht nicht aus, um die konnatalen Röteln zu eliminieren. Erst bei Impfraten gegen MMR von über 90% bis zum 24. Lebensmonat und der Gabe einer zweiten Dosis besteht die reale Chance, die Erregerzirkulation zu unterbrechen.

**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. Die Mitarbeiter der Ab-

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

## Literatur

1. World Health Organization (1997) Targets for eradication, elimination and control of infectious diseases through immunization in the European region. Expanded programme on immunization, seventh meeting of national programme managers, Berlin, 10.–12. Nov 1997
2. World Health Organization (1996) Operational targets for EPI diseases. WHO, Regional Office for Europe
3. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M (2000) Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine* 18:3106–3112
4. De Haas R, van den Hof S, Berbers G, de Melker H, Coyn-van Spaendonk M (1999) Prevalence of antibodies against rubella virus in the Netherlands 9 years after changing from selective to mass vaccination. *Epidemiol Infect* 123:263–270
5. 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
6. Herrmann KL (1991) Rubella in the United States: toward a strategy for disease control and elimination. *Epidemiol Infect* 107:55–61
7. Robert Koch-Institut (1999) Erhebung von Impfraten zum Zeitpunkt der Einschulung. *Epid Bull* 23:171–173
8. Osborne K, Weinberg J, Miller E (1997) The European sero-epidemiology network. *Eurosurveillance* 2:29–31
9. Andrews N, Berbers G, Blondeau C, Crovari P, Davidkin I, Farrington P, Fievet-Groynne 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 (in press) The European sero-epidemiology network: standardising the enzyme immunoassay results for measles, mumps and rubella. *Epidemiol Infection*
10. 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
11. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (1997) Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung (Mutterschafts-Richtlinien). Zuletzt geänd. am 17. 12. 1996, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 45 vom 6. März 1997

12. Christenson B, Böttiger M (1994) Long-term follow-up study of rubella antibodies in naturally immune and vaccinated young adults. *Vaccine* 12:41–45
13. Böttiger M (1995) Immunity to rubella before and after vaccination against measles, mumps and rubella (MMR) at 12 years of age of the first generation offered MMR vaccination in Sweden at 18 months. *Vaccine* 13:1759–1762
14. Horstmann DM, Schluederberg A, Emmons JE, Evans BK, Randolph MF, Andiman WA (1985) Persistence of vaccine-induced immune responses to rubella: comparison with natural infection. *Rev Infect Dis* 7 [Supplement 1]:S80–85
15. Valensin E P, Rossolini G M, Cusi M G, Zanchi A, Cellesi C, Rossolini A (1987) Specific antibody patterns over a two-year period after rubella immunization with RA 27/3 live attenuated vaccine. *Vaccine* 5:289–294
16. Schwarzer S, Reibel S, Lang A B, Struck M M, Finkel B, Gerike E, Tischer A, Gassner M, Glück R, Stück B, Cryz Jr (1998) Safety and characterization of the immune response engendered by two combined measles, mumps and rubella vaccines. *Vaccine* 16:298–304
17. Tischer A, Gerike E (2000) Immune response after primary and re-vaccination with different combined vaccines against measles, mumps, rubella. *Vaccine* 18:1382–1392
18. Davidkin J (1999) Serological monitoring of the elimination of measles, mumps and rubella by MMR vaccination in Finland. *National Public Health Institute Helsinki, A* 15
19. Morgan-Capner P, Wright J, Miller CL, Miller E (1988) Surveillance of antibody to measles, mumps, and rubella by age. *Br Med J* 297:770–772
20. Nokes DJ, Jennings R, Anderson RM (1987) Longitudinal serological study of rubella immunity in South Yorkshire. *Lancet*; II:1156–1157
21. Ukkonen P, von Bonsdorff CH (1988) Rubella immunity and morbidity: effects of vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis* 20:255–259
22. 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
23. Gerike E, Hülße Ch, Thilo W, Tischer A (1994) Immunität des medizinischen Personals gegen impfpräventable Erkrankungen. *Hyg Med* 19:411–415
24. 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
25. 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
26. 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
27. Chu SY, Bernier RH, Stewart JA, Herrmann KL, Greenspan JR, Henderson AK, Liang AP (1988) Rubella antibody persistence after immunization. *JAMA* 259:3133–3136
28. Gerike E, Tischer A (1993) Erfahrungen mit der Schutzimpfung gegen Masern, Mumps, Röteln in den neuen Bundesländern. *Gesundh Wes* 55:38–39
29. Skendzel LP (1996) Rubella immunity – defining the level of protective antibody. *Am J Clin Pathol* 106:170–174
30. Böttiger M, Forsgren M (1997) Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years of selective vaccination (of 12-year-old girls and of women postpartum) and 13 years of a general two-dose vaccination. *Vaccine* 15:1538–1544
31. Matter L, Kogelschatz K, Germann D (1996) Serum levels of rubella virus antibodies indicating immunity: response to vaccination of subjects with low or undetectable antibody concentrations. *J Infect Dis* 175:749–755
32. Robert Koch-Institut (1998) Immunität gegen Masern, Mumps und Röteln in Deutschland: Ergebnisse einer Seroprävalenzstudie. *Epid Bull* Nr. 20:143–144
33. Robert Koch-Institut (1999) Jahresbericht 1998 zu wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland, Teil 5: Impfpräventable Krankheiten. *Epid Bull* Nr. 19:139–143
34. Robert Koch-Institut (1998) Zur Populationsimmunität gegen Masern, Mumps und Röteln 1990–1997. *Epid Bull* Nr. 17:122
35. Enders G, Varho-Göbel M, Metzger Ch (1996) Jahrbuch – Laborstatistik. Med.-diagnostisches Gemeinschaftslabor Prof. G. Enders und Kollegen, Stuttgart
36. Miller ChM, Miller E, Sequeira PLJ, Cradock-Watson JE, Longson M, Wiseberg EC (1985) Effect of selective vaccination on rubella susceptibility and infection in pregnancy. *BMJ* 291:1398–1401
37. Miller E, Waight P, Gay N, Ramsay M, Vurdien J, Morgan-Capner P, Hesketh L, Brown D, Tookey P, Peckham C (1997) The epidemiology of rubella in England and Wales before and after the 1994 measles and rubella vaccination campaign: fourth joint report from the PHLS and the National Congenital Rubella Surveillance Programme. *Communicable Disease Report* 7:R26–32
38. Fogel A, Barnea BS, Aboudy Y, Mendelson E (1996) Rubella in pregnancy in Israel: a 15 years follow up and remaining problems. *Isr J Med Sci* 32:300–305
39. 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
40. Miller E (1991) Rubella in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 107:31–42
41. Pebody R, Edmunds WJ, Conyn M, Olin P, Berbers G, Blondeau C, Davidkin I, Gabutti G, Giordano C, Graubelle P, Hesketh L, Raux M, Rota C, Tischer A, Valle M, Miller E (in press) Epidemiology of rubella in Europe. *Epidemiol Infect*
42. Niocara C, Zach K, Trachsel D, Germann D, Matter L (1999) Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses. *Clin Diagn Lab Immunol* 6:868–871
43. Condorelli F, Stivala A, Gallo R, Marino A, Battagliani CM, Messina A, Russo G, Castro A, Scalia G (1998) Use of microquantity enzyme immunoassay in a large-scale study of measles, mumps and rubella immunity in Italy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 17:49–52
44. Gerike E, Tischer A (1999) Masernimpfung in Deutschland. *Immunologie und Impfen* 2:110–120
45. Klinge J, Korn K, Heininger U, Stehr K (1996) Prävakzinale Antikörpertiter gegen Masern-, Mumps- und Rötelnviren im Säuglings- und frühen Kleinkindalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 144:1–5