

Aus der Kinderklinik und Poliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Speer

Die Masernepidemie in Ansbach 1992/93

Epidemiologische Untersuchungen und Berechnungen
zur Impfwirksamkeit

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von
Christoph Schubert
aus Reichenberg

Würzburg, Dezember 2002

Referent: Professor Dr. H.W. Kreth

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. C. Jassoy

Dekan: Professor Dr. S. Silbernagl

Tag der mündlichen Prüfung: 30.01.2004

Der Promovend ist Arzt

INHALTSVERZEICHNIS

A	EINLEITUNG	1
1.	Masern	3
1.1.	Das Virus	3
1.2.	Pathogenese	3
1.3.	Immunreaktion	4
1.4.	Masernbedingte Immunsuppression	4
1.5.	Klinische Manifestationen	5
1.6.	Umstrittene Krankheitsassoziationen	7
2.	Masern-Prävention durch Impfung	8
2.1.	Die Entwicklung der Masernimpfstoffe	8
2.2.	Immunogenität der Vakzine	10
2.3.	Dauer der Impfmunität	10
2.4.	Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Impfung	11
2.5.	„Expanded Program on Immunization“ der WHO	11
2.6.	Probleme bei der Durchsetzung der Impfziele	13
2.7.	Die Situation bis zur Einführung der Impfung	14
2.8.	„Honeymoon“-Phase	14
2.9.	„Posthoneymoon“-Phase	15
2.10.	Aktuelle Situation in Deutschland	16
2.11.	Fragestellung der Studie	16
B	STUDIENDESIGN	18
1.	Studiengebiet	18
2.	Studienzeitraum	18
3.	Einschlusskriterien	18
4.	Gegenstand der Datenerfassung und Definitionen	19
4.1.	Diagnosestellung Masern	19
4.2.	Erkrankungsbeginn	20
4.3.	Impfstatus der Erkrankten	20
4.4.	Aufgetretene Komplikationen	21
5.	Art der Datenerfassung	21

C	DATENVERARBEITUNG UND STATISTISCHE METHODEN	23
1.	Datenverarbeitung	23
2.	Statistische Methoden	23
2.1.	Auszählende Verfahren	23
2.2.	Überprüfung auf Unabhängigkeit	23
2.3.	Berechnung der Impfwirksamkeit	24
2.4.	Berechnung der Impfwirksamkeit in Abhängigkeit von der Zeit seit der Impfung	26
2.5.	Bestimmung der Halbwertszeit der Impfwirksamkeit	28
2.6.	Rollendes Mittel zur Kurvenglättung	28
2.7.	Fehlende Werte und Korrektur der Rohdaten	28
D	ERGEBNISSE	32
1.	Rohdaten und Bewertung der Variablen	32
1.1.	Mitwirkung und Kooperation der Ärzte im Studiengebiet	32
1.2.	Zeitraum der Erkrankungen	33
1.3.	Geschlechtsverteilung	34
1.4.	Impfstatus	35
1.5.	Altersverteilung	37
1.6.	Altersverteilung der Masernerkrankten in Abhängigkeit vom Impfstatus	40
1.7.	Komplikationen	41
1.8.	Therapie	42
1.9.	Grunderkrankungen	43
2.	Korrelationen	44
2.1.	Impfstatus versus Komplikationen	44
2.2.	Geschlecht versus Komplikationen	44
2.3.	Konfigurationsfrequenzanalyse Geschlecht – Impfstatus – Komplikationen	44
2.4.	Alter versus Impfstatus und Komplikationen	48
3.	Impfwirksamkeit	48
3.1.	Impfwirksamkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter	48
3.2.	Anteil der Masern-suszeptiblen Kinder in der Bevölkerung	54
3.3.	Impfwirksamkeit in Abhängigkeit von der Zeit seit der Impfung	54
3.4.	Primäres Impfversagen	59
3.5.	Sekundäres Impfversagen	60
3.6.	Die zeitliche Abnahme der Impfwirkung	61

E	DISKUSSION	63
1.	Studiendesign	63
1.1.	Retrospektive Datenerhebung über Arztpraxen	63
1.2.	Weg der Datenerhebung	63
1.3.	Warum keine Kohorten- oder Case-Control-Studie?	64
1.4.	Zuverlässigkeit der Daten/Diagnosekriterien	65
2.	Studienergebnisse	65
2.1.	Zeitlicher Verlauf	65
2.2.	Geschlechtsverteilung	66
2.3.	Altersverteilung	66
2.4.	Klinische Symptomatik	68
2.5.	Komplikationen	69
2.6.	Korrelationen zwischen Impfstatus, Geschlecht und Komplikationen	70
2.7.	Impfeffektivität	70
3.	Ursachen der Epidemie	76
3.1.	Theoretische Grundlagen	76
3.2.	Impfquote	76
4.	Konsequenzen für die Impfpolitik	77
4.1.	Das Ziel der Ausrottung von Masern und die Gefahr eines perversen Impfeffekts	78
4.2.	Impfakzeptanz und das individuelle Recht auf Selbstbestimmung	78
4.3.	Zweitimpfung gegen Masern zum Lückenschluss	79
4.4.	Zukünftige Herausforderungen und Strategien	80
4.5.	Weitere Studien sind erforderlich	81
F	ZUSAMMENFASSUNG	82
G	LITERATURVERZEICHNIS	83
H	ANHANG	90
1.	Der Studienfragebogen	90
1.1.	Abdruck des Fragebogens	90
1.2.	Erläuterungen zum Fragebogen	96

A Einleitung

Masern stellen auch heute noch eine große Bedrohung in der Welt dar.

Im Jahre 1995 starben nach Angaben der WHO etwa 52 Mio. Menschen, 17 Mio. davon an Infektionskrankheiten. Masern stehen mit gut 1 Mio. Todesfällen zusammen mit Hepatitis B und AIDS an Platz fünf der tödlichen Infektionskrankheiten, nach den Infektionen der unteren Atemwege (4,4 Mio. Tote), Durchfallerkrankungen (3,1 Mio. Tote), Tuberkulose (3,1 Mio. Tote) und Malaria (2,1 Mio. Tote). 26,5 Mio. Kinder erkrankten 1995 an Masern (WHO, 1995). Bedroht sind vor allem Kinder, die sehr früh erkranken und unterernährt sind oder allgemein einen niedrigen sozioökonomischen Status haben. Während in den Industrieländern die Sterblichkeit an Masern 0,5 bis 3‰ beträgt, liegt diese in Entwicklungsländern bei 3 bis 15% (Gellin u. Katz, 1994). Enorme Anstrengungen müssen unternommen werden, um die Kinder in aller Welt vor den bedrohlichen Folgen dieser Krankheit zu schützen.

Daher ist es völlig falsch, diese Krankheit zu verharmlosen, wie es in den Industrieländern oft geschieht. Hier scheinen Masern durch die seit Mitte der 60er Jahre zunehmend flächendeckend durchgeführte Masernimpfung sehr gut unter Kontrolle gebracht worden zu sein. Jedoch stellt sich zunehmend die Frage, ob das heutige Impfkonzept auch weiterhin die Bevölkerung hinreichend vor Epidemien schützen kann. Mathematische Modelle zeigen, dass in den ersten Jahren bis Jahrzehnten nach Einführung einer Impfung die betreffende Infektionskrankheit erfolgreich zurückgedrängt werden kann („Honeymoon“-Effekt). In der Folgezeit steigt jedoch wieder die Gefahr eines erneuten Ausbrechens von Epidemien, denn mit den Jahren wächst eine immer größer werdenden Population Nicht-Immunisten heran, die einerseits aus Ungeimpften besteht, andererseits aus Geimpften, bei denen primäres oder sekundäres Impfversagen vorliegt. Diese Epidemien treten gewöhnlich in längeren Abständen als vor Einführung der Impfung auf. Sie bergen aber ein enormes Gefahrenpotential, da vermehrt ältere Kinder und Jugendliche betroffen sind. So könnte, wenn z.B. Komplikationen bei älteren Erkrankten häufiger und in schwererer Form auftreten, sogar ein „perverse Impf-

effekt“ resultieren, d.h. es könnte dann in einer geimpften Population zu mehr Todesfällen oder ernststen Krankheitsfolgen kommen als in einer ungeimpften.

Die Gewinnung von Kenntnissen über Durchimpfungs- und Responderquoten und die Dauer des Impfschutzes, vor allem aber auch die Überwachung der jeweiligen Krankheit in der geimpften Population, ist zum Schutz der Bevölkerung von ausnehmender Wichtigkeit, um die Effizienz der Impfstrategie zu überprüfen und frühzeitig auf unvorhergesehene Entwicklungen reagieren und die jeweiligen Impfempfehlungen an die sich neu abzeichnende Situation anpassen zu können.

In jüngster Zeit verstärkt die WHO ihre Bemühungen, Masern in den nächsten 10 bis 15 Jahren auszurotten, ein Ziel, das aufgrund neuer Impfstrategien jetzt wieder greifbar erscheint.

Elementar für die Impfplanungen sind genaue Kenntnisse darüber, wieviele der Geimpften eine Immunität tatsächlich entwickeln und wie lange der Impfschutz anhält. Ursprünglich nahm man an, dass die Masernimpfung – genauso wie die Erkrankung durch das Wildvirus - eine lebenslange Immunität hinterlässt. Es häufen sich aber Anzeichen, dass die Impfschutzdauer doch zeitlich begrenzt sein könnte. Die bisherigen Studien sind hier noch nicht zu klaren Ergebnissen gekommen

Mit dem Auftreten einer größeren Masernepidemie im Raum Ansbach während des Winterhalbjahres 1992/93 bot sich die Möglichkeit, retrospektiv Daten über die Erkrankten zu gewinnen, um hieraus Rückschlüsse auf das Vorkommen von primären und sekundären Impfversagen zu ziehen und die aktuelle Impfstrategie in ihrer Effektivität zu überprüfen.

1. Masern

1.1. Das Virus

Das Masernvirus wurde erstmals im Jahre 1954 von Enders und Peebles isoliert. Es ist ein Einzelstrang-RNA-Virus mit einem Durchmesser von etwa 120 bis 250 nm und gehört zum Genus Morbillivirus der Familie der Paramyxoviren. In die Virushülle eingelagert sind neben dem Protein M die durch die Membran reichenden Glykoproteine H und F.

Das Masernvirus gilt als Virus mit geringer Antigenvariabilität. Mittels RNA-Analyse v.a. der Gene H und N können heute mehrere Genotypen unterschieden werden. In Mitteleuropa sind vor allem die Genotypen C2 und D6 verbreitet (Santibanez et al., 1999). Das Virus, das für die Krankheitsfälle der vorliegenden Studie verantwortlich war, konnte isoliert und dem Genotypus C2 zugeordnet werden (Rima et al., 1995).

Das Virus ist sehr empfindlich gegenüber äußeren Einflüssen wie erhöhte Temperatur, Licht, UV-Strahlen, Fettlösungs- und Desinfektionsmitteln.

Der Mensch stellt das einzige Reservoir dar, wenn sich auch vereinzelt Primaten infizieren können (BELLINI et al., 1994; HORIKAMI u. MOYER, 1995).

1.2. Pathogenese

Masern haben einen sehr hohen Kontagions- (nahe 100%) und Manifestationsindex (>95%) (RKI, 1999). Das Virus wird via Tröpfchen übertragen. Sog. „fliegende Infektionen“ wie bei Varizellen sind hierbei jedoch selten. Auf einen Masernfall ist mit bis zu 14-16 Sekundärfällen zu rechnen (Anderson, 1991a).

Das Virus dockt mittels des H-Proteins spezifisch an Rezeptoren auf Epithelzellen der Wangenschleimhaut oder des oberen Respirationstraktes an, woraufhin es, vermittelt durch das F-Protein, zur Fusion mit der Zellmembran und anschließend zur Freisetzung der Virus-RNA und RNA-Polymerase mit nachfolgender Virusreplikation kommt.

Von Epithelzellen freigesetzt, gelangt das Virus in die regionalen Lymphknoten. Die dort v.a. in Makrophagen/Monozyten stattfindende Replikation führt schon in den ersten Tagen nach Infektion zu einer ersten Virämie mit Befall vor allem des

retikuloendothelialen Systems. Etwa 4-6 Tage danach folgt eine zweite Virämie, die schließlich zum Auftreten erster Prodromi, gefolgt vom maserntypischen En- und Exanthem führt. Im Blut tritt das Virus zellgebunden an Leukozyten, hauptsächlich Monozyten auf (GRIFFIN et al., 1994; KATZ, 1995).

1.3. Immunreaktion

Die Prodromalzeichen Fieberanstieg, Schnupfen und Konjunktivitis sind erste Zeichen einer Masernvirus-spezifischen Immunreaktion. Beim Auftreten des Exanthems sind bereits IgM- und IgA-Antikörper nachweisbar, gefolgt von IgG. Die Antikörper richten sich überwiegend gegen das N- (Nukleokapsid), im geringeren Ausmaß gegen das H- (Hämagglutinin-), das F- (Fusion-) und teilweise auch das M- (Matrix-) Protein.

Die zellgebundene Immunantwort zeigt sich in der Infiltration virusinfizierter Gewebe durch CD4- und CD8-positive T-Zellen und im Auftreten virusspezifischer T-Zellen im Blut. Das Virus wird nach dem Auftreten des Exanthems rasch aus dem Blut und Gewebe eliminiert. Das Exanthem selbst ist Ausdruck der Interaktion zwischen spezifischen T-Zellen und virusinfizierten Gewebszellen.

1.4. Masernbedingte Immunsuppression

Regelmäßig kommt es während und nach Masern zu einer oft mehrere Wochen anhaltenden Immunsuppression. Es zeigte sich, dass die Lymphozytenproliferation gehemmt und die Lymphokinproduktion verändert ist. Die Reaktion auf intradermale Antigene, wie z.B. Tuberkulin, wird vorübergehend negativ, was möglicherweise durch erhöhte Ausschüttung von Makrophagen hemmendem Interleukin-4 bedingt ist. Das Masernvirus hemmt die Lymphozyten-Proliferation dadurch, dass es mit der Regulation des Zellzyklus interferiert (Engelking et al., 1999; Avota et al., 2001). Diese Veränderungen bewirken eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber bakteriellen (Sekundär-) Infektionen. So kann auch z.B. eine latente Tuberkulose exazerbieren.

Die Ursache der gefürchteten Masernenzephalomyelitis ist bis jetzt nicht bekannt. Als Pathomechanismus wird u.a. eine Autoimmunreaktion gegen basisches Mark-scheidenprotein vermutet (Johnson et al., 1984).

1.5. Klinische Manifestationen

1.5.1. Unkomplizierter Verlauf

Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 10 Tagen kommt es zu den ersten Krankheitszeichen mit Schnupfen, Husten und Konjunktivitis. Es treten das Masernanthem und die Koplik'schen Flecken, kleine kalkspritzerartige Flecken an der bukkalen Mundschleimhaut, auf. Insgesamt 14 Tage nach Infektion erscheint, begleitet von einem hohen Fieberanstieg, meist beginnend im Gesicht und hinter den Ohren das typische makulopapulöse Exanthem, welches sich nach kaudal ausbreitet. Nach weiteren 4-7 Tagen blasst das Exanthem ab, und die Kinder entfiebern (KATZ, 1995).

Die Ansteckungsfähigkeit besteht 3-5 Tage vor bis 4 Tage nach Auftreten des Exanthems; sie ist unmittelbar vor Erscheinen des Exanthems am größten.

1.5.2. Mitigierte Masern

Mitigierte Masern sind eine abgeschwächte Verlaufsform bei Patienten, denen kurz vor oder nach Infektion durch Bluttransfusion oder Gammaglobulin-Substitution spezifische Antikörper übertragen wurden. Auch bei abklingender Leihimmunität durch die Mutter kann es zu mitigierten Masern kommen (v. HARNACK, 1990).

1.5.3. Atypische Masern

Atypische Masern wurden bei Patienten beobachtet, die 1-15 Jahre zuvor mit dem in den 60er Jahren verwendeten Totimpfstoff immunisiert worden waren. Bei dieser Manifestationsform kommt es zu plötzlich auftretendem, hohem Fieber, Kopf-, Pleura-, Abdominal- und Muskelschmerzen. Das nach 2-3 Tagen folgende Exanthem breitet sich im Gegensatz zu typischen Masern zentripetal aus. Häufig finden sich Pneumonie, Atemnot und Pleuritis, zudem Hepatosplenomegalie, Parästhesien und ausgeprägte Schwächezustände. Schnupfen und Konjunktivitis fehlen meist (KATZ, 1994). Ursache ist eine Veränderung in der Struktur des F-Proteins des durch Formaldehyd inaktivierten Masernvirus im Totimpfstoff. Hierdurch bildet der Körper nach der Impfung im Gegensatz zur Wildvirusinfektion keine Antikörper gegen das F-Protein, sondern nur gegen die anderen Struktur-

proteine (GELLIN u. KATZ, 1994). Der genaue Mechanismus, wie es durch diese veränderte Immunantwort zu der geschilderten Verlaufsform nach Infektion mit dem Wildvirus kommt, ist nicht bekannt.

1.5.4. Komplikationen

Die gefürchtetsten Komplikationen der Masern sind ZNS-Manifestationen und bakterielle Sekundärinfektionen aufgrund der vorübergehenden Immunschwäche. In den USA und anderen Industrieländern ist in etwa 10-30% der Fälle mit Komplikationen zu rechnen (Tab. 14, S. 69), während in den Entwicklungsländern je nach den dort vorherrschenden Ernährungs- und Hygieneverhältnissen die Komplikationsrate bis 80% betragen kann (NARAIN et al., 1989; MMWR, 1981).

Zu den häufigsten bakteriellen Komplikationen gehören Otitis media, Diarrhöe und Pneumonie. Vor allem bei Kleinkindern kann zu Beginn des Exanthemstadiums der Masernkrupp auftreten, welcher in schweren Fällen eine Intubation erfordern kann (v. HARNACK u. HEIMANN, 1990).

Der gefürchteten postinfektiösen Masernenzephalitis liegt möglicherweise eine Autoimmunreaktion zugrunde. Während ca. 50% aller Erkrankten unspezifische und reversible EEG-Veränderungen aufweisen, tritt die eigentliche Masernenzephalitis typischerweise 7-10 Tage nach Erscheinen des Exanthems mit einer Inzidenz von ca. 1:1000 auf. Letztere steigt allerdings mit zunehmendem Lebensalter deutlich an (Anderson, 1991b). Die Sterblichkeit an Enzephalitis wird mit 10-30% angegeben. In weiteren 20-30% kommt es zu Defektheilungen (KATZ, 1995; CLEMENTS u. CUTTS, 1995; KELLER u. WISKOTT, 1984; v. HARNACK, 1990).

Die sog. Riesenzellpneumonie, die direkt durch das Masernvirus verursacht wird, tritt vor allem bei Patienten mit verminderter T-Zell-Abwehr in Erscheinung. Bei diesen Patienten fehlt oft das Exanthem („weiße Masern“) (KELLER u. WISKOTT, 1984).

Immuninkompetente Masernerkrankte (z.B. aufgrund von AIDS, Leukämie, immunsuppressiver Therapie) sind durch eine rasch tödlich verlaufende, akute Masernenzephalitis („measles inclusion body enzephalitis“; MIBE) bedroht.

Eine weitere seltene Komplikation (ca. 1:100 000) ist die subakute sklerosierende Panenzephalitis (SSPE), welche oft erst Jahre nach der Maserninfektion mit Symptomen von Persönlichkeitsveränderungen und Einschränkungen der intellektuellen Leistungsfähigkeit beginnt. Es folgen extrapyramidale Dyskinesien. Die Erkrankung endet schließlich nach einer Dauer von Wochen bis Jahren im Dekortikationskoma mit dem Tod (RKI, 1999; Clements u. Cutts, 1995).

Weitere Masernkomplikationen sind Augenschäden bishin zur Erblindung, vor allem bei vorbestehendem latenten, durch die Erkrankung verstärkten Vitamin-A-Mangel (BUTLER et al., 1993).

1.5.5. Sterberate und Risikofaktoren

Die Sterberate der Masernkranken ist je nach Region, betroffenem Altersspektrum und auch von Epidemie zu Epidemie verschieden. Allgemein wird sie in den Industrieländern auf 0,1-2‰ geschätzt, in den Entwicklungsländern jedoch auf bis zu 5-15% (Gellin u. Katz, 1994; Clements u. Cutts, 1995; RKI, 1999).

Als Risikofaktoren gelten Unterernährung, schlechte hygienische Verhältnisse, niedriges (< 4 Jahre, besonders < 1 Jahr) oder hohes (> 14 Jahre) Lebensalter, niedriger sozioökonomischer Status, weibliches Geschlecht, Vitamin A - Mangel und Immunschwäche, besonders zelluläre Immundefekte (GARENNE, 1994; BUTLER et al., 1993).

Ein weiterer, in den Entwicklungsländern wesentlicher Risikofaktor, der in den Industrieländern kaum eine Rolle spielt, ist es, ein sog. „secondary case“ zu sein, d.h. erst im Verlaufe einer Epidemie zu erkranken, wenn bereits mehrere Gemeinschaftsmitglieder krank sind (KOSTER, 1988) (SUTTER et al., 1991).

1.6. Umstrittene Krankheitsassoziationen

Seit einigen Jahren wird ein Zusammenhang zwischen Masern und Morbus Crohn diskutiert. Es gibt Hinweise dafür, dass die Persistenz des Masernvirus ein wesentlicher Faktor in der Pathogenese des Morbus Crohn ist (WAKEFIELD et al., 1993; EKBOM et al., 1994; WAKEFIELD et al., 1995; MIYAMOTO et al., 1995; LEWIN et al., 1995; EKBOM et al., 1996; HAGA et al., 1996). Es wird sogar diskutiert, ob nicht auch die Masernimpfung Morbus Crohn mitverursachen kann (THOMPSON et al., 1995). Hier ist die wissenschaftliche Diskussion aber noch nicht abgeschlossen.

Andere diskutierte Krankheitsassoziationen sind Autismus (SINGH et al., 1998; KAWASHIMA et al., 2000; TAYLOR et al., 1999; DUCLOS u. WARD, 1998), Otosklerose (ARNOLD et al., 1996), Multiple Sklerose (JACOBSON et al., 1985; COOK et al., 1986; ROHOWSKY-KOCHAN et al., 1995) und Morbus Paget (REDDY et al., 1995; GORDON et al., 1992). Insgesamt gibt es jedoch zurzeit sehr wenige Hinweise dafür, dass die aufgezählten Krankheiten tatsächlich ursächlich mit dem Masernvirus assoziiert sind.

2. Masern-Prävention durch Impfung

Hier steht v.a. die aktive Immunisierung mit der Masern-Lebendvaccine im Vordergrund, die passive Immunisierung mittels spezifischer Antikörper hat ihren Stellenwert als kurzfristige Protektion während einer Epidemie bei ungeimpften Personen. Innerhalb von ca. 3-5 Tagen nach erfolgtem Masernkontakt kann jedoch auch durch die aktive Immunisierung der Ausbruch der Erkrankung verhindert oder der Verlauf zumindest deutlich abgeschwächt werden (Inkubationsimpfung).

2.1. Die Entwicklung der Masernimpfstoffe

Nachdem Enders und Peebles das Masernvirus 1954 erstmals isolierten, begann die Suche nach einer geeigneten Vakzine. Enders und Mitarbeiter entwickelten aus dem Virus der Edmonston B - Linie den ersten Lebendimpfstoff, der durch Vermehrung auf verschiedenen Zellkulturen attenuiert wurde. Dieser wurde 1963 zugelassen; er musste jedoch aufgrund seiner hohen Reaktivität zusammen mit Gammaglobulinen verabreicht werden.

In den 60er Jahren wurden in den USA, Japan, Jugoslawien, UdSSR und China weitere Impfstoffe durch fortgesetzte Attenuierung von Viren der Linien Edmonston-Enders (AIK-C), Edmonston A (Schwarz), Edmonston B (Moraten, Edmonston Zagreb) bzw. anderer Impfstämme auf der Basis eigener Virusisolate (Leningrad 16, Changchun-47, Shanghai-191, CAM-70) entwickelt (**Abb. 1**). Die stärker attenuierten Vakzinen waren weniger reaktiv und konnten auch ohne Gammaglobulin gegeben werden (Bellini, 1994; Clements u. Cutts, 1995).

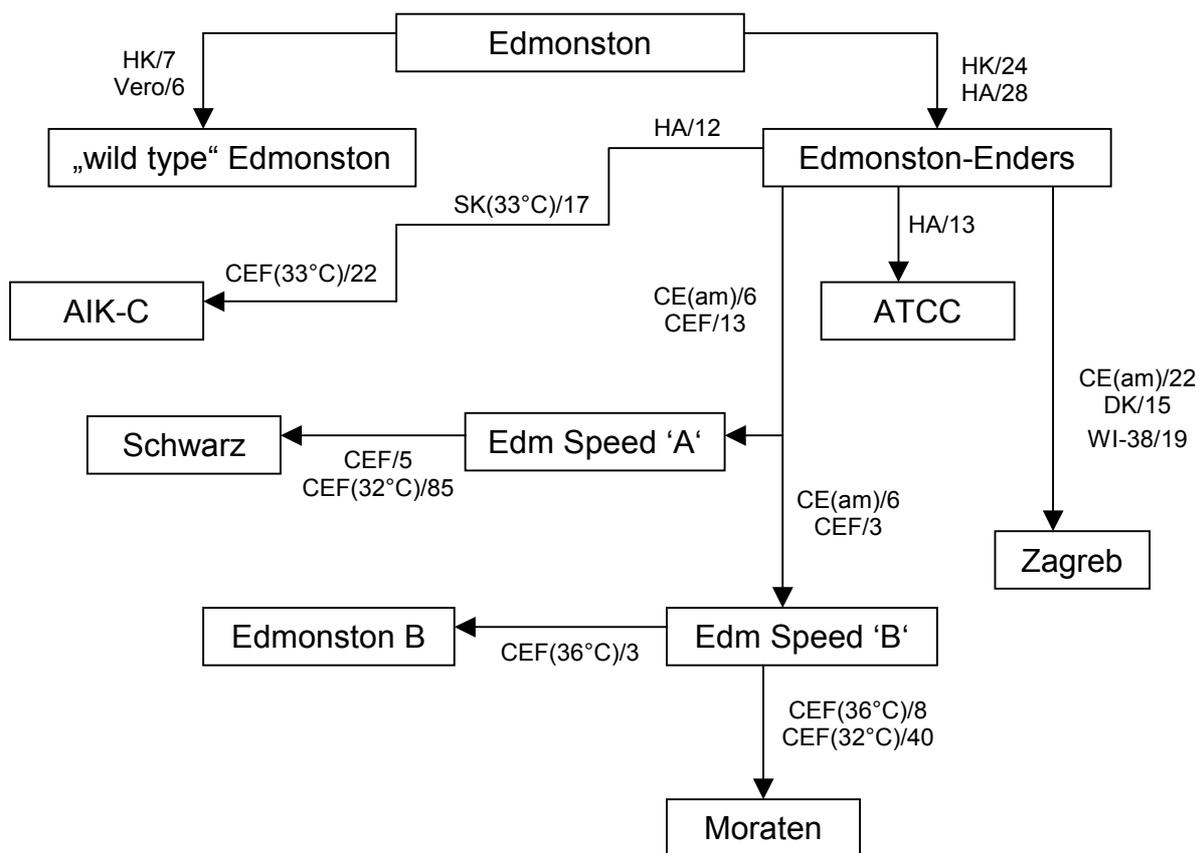


Abb. 1: Passagen der von der Edmonston-Linie (Edm) entwickelten Impfstoffe

HK: menschliche Nierenzellen; HA: menschliche Amnionzellen; CE(am): Chorioallantois im Hühnerembryo; CEF: Hühnerembryo-Fibroblasten; DK: Hundnierzellen; WI-38: menschliche diploide Zellen; SK: Schafnierzellen; (nach Bellini, 1994)

Masernlebendimpfstoff wurde in den westlichen Bundesländern Deutschlands zu Beginn der 80er Jahre eingeführt. In den östlichen Bundesländern [DDR] gab es ab 1970 die Pflichtimpfung mit Masernlebendimpfstoff. In Deutschland werden meist die Stämme Moraten (**More Attenuated Enders**) und Schwarz verwendet, in den allermeisten Fällen in Kombination mit Mumps- und Rötelnimpfstoffen (MMR), selten auch als Einzelimpfstoff.

Die Masernimpfstoffe müssen im gefriergetrockneten Zustand bei 4°C bis 8°C aufbewahrt werden. Ohne Kühlung verlieren sie rasch an Wirksamkeit. Die Einhaltung

der Kühlkette stellt in Entwicklungsländern ein großes Problem dar. In gelöstem Zustand verliert der Impfstoff äußerst schnell an Wirksamkeit (ca. 50% innerhalb einer Stunde bei 22-25°C), außerdem ist er sehr lichtempfindlich (Clements u. Cutts, 1995).

2.2. Immunogenität der Vakzine

Die Immunogenität der Masernvakzine ist gut. Serokonversion erfolgt bei korrekter Handhabung in ca. 95%. Allerdings reichen Spuren von neutralisierenden Antikörpern, wie sie z.B. bei Säuglingen aufgrund der „Leihimmunität“ durch die Mutter regelmäßig vorkommen, aus, um das Impfvirus zu inaktivieren. (Clements u. Cutts, 1995). Daher kann die Masernimpfung nur erfolgreich sein, wenn der sog. Nestchutz abgeklungen ist, was nach 6-9(-12) Monaten normalerweise der Fall ist. Aus diesem Grund wird die Masernimpfung in Deutschland ab vollendetem 12. Lebensmonat empfohlen.

In den Entwicklungsländern stellt ein relativ später Impfzeitpunkt ein Problem dar, da hier Kinder oft schon im ersten Lebensjahr sehr schwer und mit hoher Letalität erkranken. Aus diesem Grund wird hier die Impfung vorgezogen (ca. 6.-9. Lebensmonat). Man muss dann allerdings Lücken im Impfschutz, die durch die frühe Impfung entstehen, durch eine zweite Impfung noch im 2. Lebensjahr schließen.

2.3. Dauer der Impfmunität

Während man aus epidemiologischen Studien weiß, dass die Immunität aufgrund von natürlichen Masern lebenslang anhält (Panum, 1846), ist die Dauer des Impfschutzes noch unklar. Obwohl heute, fast 35 Jahre nach Einführung der Impfung, noch keine größeren Populationen früher geimpfter Personen an Masern erkrankten, wäre die Annahme, der Impfschutz hielte ein Leben lang an, voreilig. So könnte das bis vor kurzem weit verbreitete Wildvirus bei Kontakt mit einem Geimpften eine stille Boosterung hervorgerufen haben (GELLIN u. KATZ, 1994), ein Effekt, der bei fehlender Wildviruszirkulation wegfiel.

2.4. Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Impfung

Der Impfstoff ist im Allgemeinen sehr gut verträglich. In 5%-15% kann etwa nach einer Woche Fieber auftreten, in 2%-5% auch ein mildes, masernähnliches Exanthem. Bei etwa 1‰ der Geimpften beobachtet man unkomplizierte Fieberkrämpfe. Extrem selten tritt eine Enzephalitis bzw. postinfektiöse Enzephalopathie auf, bei der fraglich ist, ob sie überhaupt auf die Impfung zurückzuführen ist. Eine weitere Komplikation stellt die thrombozytopenische Purpura dar, welche mit einer Häufigkeit von ca. 1-3 Fällen je 100 000 Impfdosen auftritt. Sie hat überwiegend eine günstige Prognose. Es wurden auch anaphylaktische Reaktionen beschrieben (JONVILLE et al., 1996; DUCLOS u. WARD, 1998).

Von der Impfung ausgeschlossen werden sollten Schwangere, ferner Personen, die in den letzten 6 Monaten Immunglobuline oder eine Bluttransfusion erhalten haben (mögliche Neutralisierung des Impfvirus) und Patienten mit hochfieberhaften Erkrankungen. Leichte Erkältungskrankheiten stellen keine Kontraindikation dar. Da immuninkompetente oder immunsupprimierte Personen (Leukämie, Lymphome, generalisierte, bösartige Erkrankungen, angeborene Immundefekte, immunsuppressive Therapie ect.) durch Nebenwirkungen besonders gefährdet sind, sollten auch diese von der Masernimpfung ausgeschlossen werden. Dies gilt nicht für HIV-Erkrankte mit CD4-Zellzahlen $\geq 250/\mu\text{l}$. Diese vertragen die Impfung komplikationslos, während natürliche Masern eine besondere Gefahr für sie darstellen (ATKINSON et al., 1994; CLEMENTS u. CUTTS, 1995; von REYN et al., 1987). Auch bei Personen mit schwerer Überempfindlichkeit gegenüber Hühnereiweiß kann unbedenklich geimpft werden, da die auf Hühnerfibroblasten gezüchteten Viren höchstens winzige Spuren von Hühnereiweiß enthalten (JAMES et al., 1995).

2.5. „Expanded Program on Immunization“ der WHO

Wie oben ausgeführt, steht seit 1963 ein Impfstoff zur Verfügung. Ziel war es, diejenigen Kinder, die sich impfen ließen, im Rahmen der Individualprophylaxe vor Masern zu schützen. Tatsächlich nahmen die Erkrankungsziffern in den Industrieländern rasch ab. Dies wird in **Abb. 2** exemplarisch für die USA gezeigt (Cutts u. Markowitz, 1994).

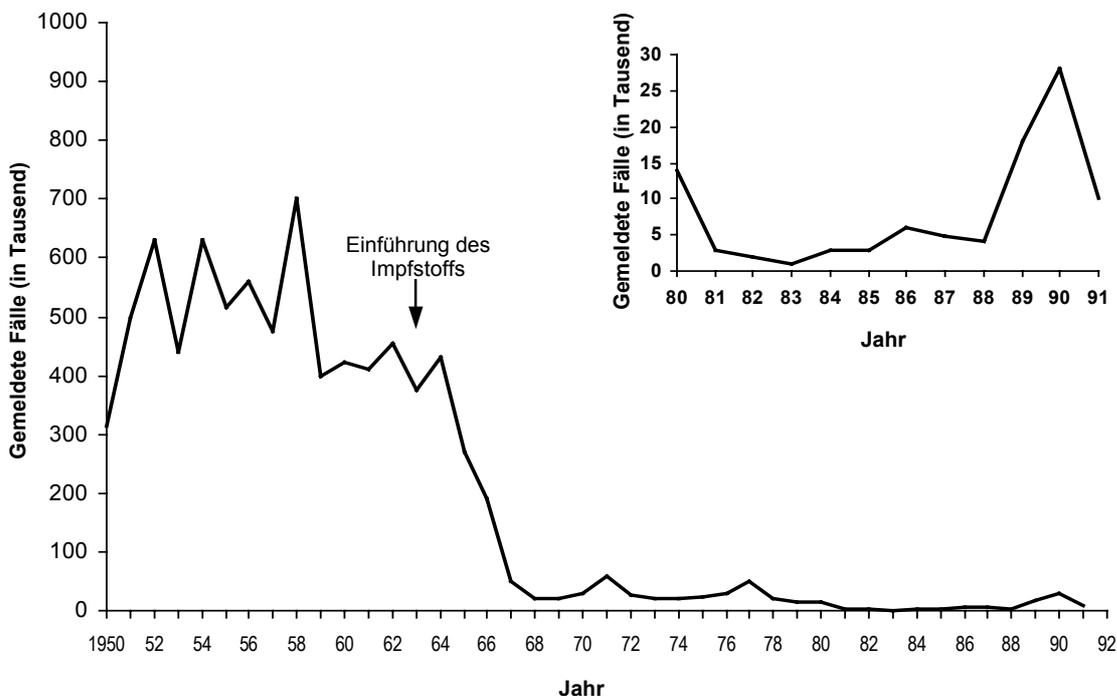


Abb. 2: Gemeldete Masernfälle USA 1950 – 91 (nach Cutts, 1994)

1979 startete die WHO das „*Expanded Program on Immunization*“ (EPI). Seit 1994 wird es im umfassenderen „*Global Programme for Vaccines and Immunization*“ (GPV) fortgeschrieben.

Zielsetzung dieser Programme ist es, durch forcierte Impfbemühungen die Infektionskrankheiten v. a. in den Entwicklungsländern einzudämmen. Bezüglich Masern ist die komplette Ausrottung das erklärte Ziel. Dies scheint erreichbar zu sein, da genauso wie bei den Pocken ausschließlich der Mensch das natürliche Virusreservoir darstellt.

Anfang der 90er Jahre plante die WHO, weltweit bis zum Jahr 1995 die Maserninzidenz um 90% und die Sterblichkeit der Masern um 95% im Vergleich zum Stand vor Einführung der Impfung zu senken. Dieses ehrgeizige Ziel konnte jedoch zu diesem Zeitpunkt nicht erreicht werden.

2.6. Probleme bei der Durchsetzung der Impfziele

2.6.1. Empfindlichkeit des Impfstoffes gegen Antikörper

Ein wichtiges Ziel ist es, alle Kinder so früh wie möglich zu impfen, weil erstens die Bedrohung durch Masern im frühen Kindesalter am größten ist und zweitens sich die Kohorte suszeptibler Kinder schnell vergrößert, was das Auftreten von Epidemien begünstigt.

Wie bereits dargelegt, ist der Masernimpfstoff sehr empfindlich gegen zirkulierende spezifische IgG-Antikörper. Da praktisch jede Schwangere aufgrund von natürlichen Masern oder durch die Impfung spezifische IgG-Antikörper besitzt und diese an den Fetus diaplazentar weitergibt, kommt so gut wie jedes Kind mit einer „Leihimmunität“ („Nestschutz“) auf die Welt. Diese Antikörper werden mit der Zeit abgebaut. Normalerweise ist nach 6 bis 12 Monaten der Titer so niedrig, dass er die Masernimpfung nicht mehr beeinträchtigt. Geimpfte Mütter haben niedrigere Titer, als die ehemals an Masern erkrankten. Folglich haben auch die Kinder geimpfter Mütter bei Geburt niedrigere Titer, und der Nestschutz ist dann kürzer wirksam. Der Zeitpunkt, ab dem eine Impfung erfolgreich ist, die Kinder gleichzeitig für Masern suszeptibel werden, weist daher interindividuell eine große Spanne auf (ca. 3. bis 12. Lebensmonat).

Dieses Problem konnte auch nicht durch den Einsatz einer verstärkten, höhentitrierten Masernvakzine gelöst werden.

2.6.2. Kühlkette

Ein weiteres Problem bei der Durchführung der Impfprogramme ist die Notwendigkeit des Einhaltens der Kühlkette. Dies ist gerade in den warmen Entwicklungsländern nicht sicher zu gewährleisten. Es erfolgen u.U. Impfungen mit unwirksam gewordenem Impfstoff. Um dieses Risiko zu minimieren, wurde ein Monitoring entwickelt, d.h. besondere Aufkleber auf den Impfstofffläschchen, welche sich unter Wärmeeinwirkung verfärben und so den Verfall der Vakzine anzeigen.

2.6.3. Erreichbarkeit aller Kinder

Allgemein erfordern Impfkampagnen in Ländern mit schwacher Infrastruktur einen hohen logistischen Aufwand, und selbst mit diesem wird man selten alle Kinder

erreichen können. Hier brachte die Einführung sog. „*National Immunization Days*“, an denen alle Kinder eines Landes, ungeachtet evtl. vorliegender Vorimpfungen, auf einmal geimpft werden, Fortschritte. Allerdings sind diese landesweiten Impftage nur für eine zweite, also eine Wiederholungsimpfung geeignet. Die Erstimpfung muss weiter zum frühestmöglichen Zeitpunkt erfolgen.

2.7. Die Situation bis zur Einführung der Impfung

Die epidemiologische Lage bei Einführung der Masernimpfung stellte sich folgendermaßen dar: Masern waren eine ubiquitäre Krankheit des frühen bis mittleren Kindesalters (mit Ausnahme isolierter Inselpopulationen). In regelmäßigen Abständen, wenn mit der Geburt von Kindern die Anzahl der Masernsuszeptiblen eine gewisse Grenze überschritten hatte, kam es zu Epidemien, in deren Verlauf fast alle suszeptiblen Kinder erkrankten. Hierdurch war die Gruppe der Masernempfänglichen wieder verschwunden und somit auch die Epidemie wieder beendet, bis wieder genügend neugeborene Kinder ihren Nestschutz verloren. Wurde ein Kind während einer Epidemie verschont, so erkrankte es in der zweiten oder spätestens dritten Epidemie. So hatte die gesamte Population spätestens bis zum Jugendalter Masern durchgemacht. In urbanen Gebieten lag das Erkrankungsalter aufgrund der höheren Bevölkerungsdichte und daher kürzeren Abständen zwischen den einzelnen Epidemien niedriger als in zersiedelten ländlichen Gebieten. So waren in Senegal im Alter von 2 Jahren 100% der Kinder in den Städten seropositiv, während auf dem Land diese Quote mit 10 Jahren noch nicht ganz erreicht wurde. In den Industrieländern lag das Erkrankungsalter allgemein höher.

2.8. „Honeymoon“-Phase

Bei Einführung der Impfung findet man eine Population vor, in der nur die jüngsten Kinder suszeptibel sind. Somit ist die Zielgruppe eng umschrieben und für die Verabreichung der Impfung strategisch gut zu fassen. Hierdurch kann die Anzahl der Suszeptiblen rasch gesenkt werden, und die Krankheitsfälle nehmen in der Folge rasch ab. Unter der willkürlichen und vereinfachenden Annahme, dass zum Ausbruch einer Epidemie in einem Gebiet empfängliche Kinder in der Größenordnung von etwa 3 Geburtsjahrgängen nötig sind, wird man durch eine Impfquote von 70% das Intervall von der letzten Epidemie vor der Impfung zur nächste Epidemie etwa

um den Faktor $1/(1-\text{Impfquote}) = 1/0,3 = 3,3$ verlängern können. Das wären in diesem Beispiel 10 Jahre. Da in der Zwischenzeit einzelne Kinder auch in Abwesenheit großer Epidemien (endemisch) an Masern erkranken und die Sozialkontakte aufgrund des größeren Altersspektrums unter den Suszeptiblen geringer sind, ist der Zeitraum bis zum Auftreten größerer Epidemien oft noch länger.

Diese erste Phase der raschen Reduktion der Krankheitsfälle nach Einführung der Impfung bezeichnet man auch als „Honeymoon-Phase“ (Anderson, 1991).

2.9. „Posthoneymoon“-Phase

Nach Einführung der Impfung wächst mit der Zeit die Kohorte der Ungeimpften immer weiter an, da sich bei nicht 100%iger Durchimpfungsrate der, wenn auch geringe, Prozentsatz an Ungeimpften mit jedem neuen Jahrgang aufsummiert und durch das Ausbleiben natürlicher Masernepidemien nicht mehr regelmäßig erkrankt. Steigt die Gruppe der Ungeimpften über einen Schwellenwert, der außer von krankheitsspezifischen Parametern auch erheblich von soziographischen Faktoren wie Häufigkeit und Intensität von Sozialkontakten abhängt, kommt es zum Wiederaufflammen von Epidemien, wenn auch in größeren Abständen als in ungeimpften Populationen. Im Unterschied zu Populationen mit natürlichen Epidemieverläufen würden Masern dann auch vermehrt im älteren Lebensalter auftreten, mit den zu erwartenden höheren Komplikations- und Sterberaten.

Intensive Impfbemühungen sind notwendig, um diese anwachsende, ungeschützte Population gering zu halten.

„Honeymoon“- und „Posthoneymoon“-Phase konnten bei Einführung der Masernimpfung gut beobachtet werden. Die **Abbildung 2** zeigt die rasche Abnahme der Masernfälle in den USA nach Einführung der Impfung und das Wiederaufflammen am Ende der 80er Jahre. Steigen die Erkrankungszahlen wieder an, so muss versucht werden, die bestehenden Impflücken zu schließen. Erschwert wird dies dadurch, dass bei 5%-10% der Geimpften keine Serokonversion erfolgt (primäre Impfversager). Diese Personen können aber nach außen nicht als suszeptibel erkannt werden, da sie als geimpft gelten (Anderson, 1991).

Eine weitere Ursache für das erneute Auftreten von Masern könnte auch das Nachlassen des Impfschutzes sein (sekundäres Impfversagen). Dies würde eine

Auffrischungsimpfung erfordern. Hier ist jedoch die Empfindlichkeit des Impfvirus gegen IgG-Antikörper zu berücksichtigen, so dass die Auffrischung bei Personen mit allmählich nachlassendem Impfschutz u.U. wenig erfolgreich sein würde.

2.10. Aktuelle Situation in Deutschland

Während die Maserninzidenz in der 80er und Anfang der 90er Jahre sehr niedrig geschätzt wurde, war im Laufe der 90er Jahre eine dramatische Zunahme der Masernfälle zu beobachten. Ende der 90er Jahre traten schätzungsweise 50000-60000, teilweise sogar bis zu 100000 Masernerkrankungen in Deutschland pro Jahr auf. Im Jahr 1996, ein Jahr mit einer großen Masernepidemie mussten 4620 Patienten Masern in Deutschland stationär behandelt werden. Die Zahl der jährlichen Masernenzephalitiden wird in der BRD auf 30 bis 50 geschätzt. Die Kosten der Masernerkrankungen und Masernkomplikationen betragen jährlich mindestens 60-80 Mio. DM (RKI, 1999).

1999 wurde durch das Robert-Koch-Institut das „Interventionsprogramm Masern, Mumps, Röteln“ ins Leben gerufen. Ziel dieses Programms ist eine deutliche Senkung der Maserninzidenz auf langfristig 1/100000 Einwohner. Wichtige vorgesehene Maßnahmen sind verbesserte Surveillance, Umsetzung und Akzeptanzsteigerung der MMR-Impfungen, Fortbildungen für Ärzte und Multiplikatoren, Aufklärung der Allgemeinbevölkerung und eine Programm-Evaluation (RKI, 1999).

Seit dem Inkrafttreten des Infektionsschutzgesetzes im Jahr 2001 gehören Masern zu den meldepflichtigen Krankheiten.

2.11. Fragestellung der Studie

Zum Zeitpunkt der Ansbacher Masernepidemie gab es nur sehr wenige epidemiologische Daten über Masern in Deutschland. Die vorliegende Studie beschreibt retrospektiv die Epidemie der Jahre 1992/93 im Raum Ansbach / Bayern und versucht u.a. die Fragen nach Komplikationen, Impfwirksamkeit und den Ursachen der Epidemie zu beantworten.

Im Einzelnen sollten durch **auszählende Verfahren** und Vergleiche mit den Bevölkerungsdaten bestimmt werden:

- das Altersspektrum der Erkrankten

- die Anzahl der sehr früh Erkrankten
- der Anteil der gegen Masern Geimpften
- die Anzahl der mehrfach Geimpften
- der Zeitpunkt der Impfung
- das Geschlechtsverhältnis der Erkrankten,
- das Auftreten von Komplikationen und
- der zeitliche Verlauf der Epidemie.

Durch **explorative Datenanalyse** sollten Hypothesen über die Zusammenhänge zwischen oben beschriebenen Variablen entwickelt werden.

So ging es darum, Abhängigkeiten zu finden zwischen:

- dem Impfstatus der Erkrankten und dem Auftreten von Komplikationen, (Verlaufen die Masern bei Geimpften komplikationsärmer?)
- dem Impfstatus und dem Geschlechtsverhältnis, (Versagt die Masernimpfung bei einem Geschlecht häufiger?)
- dem Impfstatus und dem Alter, (Verliert die Impfung mit zunehmendem Alter an Wirksamkeit?)
- dem Geschlechtsverhältnis und dem Auftreten von Komplikationen, (Treten bei einem Geschlecht häufiger Komplikationen auf?)
- dem Alter und dem Auftreten von Komplikationen. (Nehmen mit zunehmendem Alter die Komplikationen zu?)

Mittels **statistischer Datenanalyse** sollte die Impfeffektivität berechnet, bzw. abgeschätzt werden.

Darüber hinaus sollte nach Möglichkeit zwischen primärem und sekundärem Impfversagen differenziert werden, und damit die Frage beantwortet werden, wie lange der Schutz durch die Masernimpfung anhält.

B Studiendesign

Die vorliegende Studie untersucht retrospektiv eine Masernepidemie im Raum Ansbach / Bayern des Winterhalbjahres 1992/93. Die Daten wurden mittels Fragebogen erhoben, der entweder den niedergelassenen Haus- und Kinderärzten zugeschickt oder selbst vor Ort in der Praxis ausgefüllt wurde. Ziel war die Totalerfassung aller Masernfälle. Bei den vergleichenden statistischen Berechnungen wurde auf Daten der Gesamtbevölkerung des Studiengebiets wie Impfstatus, Alters- und Geschlechtsstruktur zurückgegriffen.

1. Studiengebiet

Das Studiengebiet bezieht sich auf den Landkreis und die Stadt Ansbach. Anfragen bei den Gesundheitsämtern der umliegenden Kreise hatten ergeben, dass außer in den nördlichen Gebieten der südlich angrenzenden Landkreise (Donau-Ries, Weissenburg-Gunzenhausen), keine nennenswerten Häufungen von Masernfällen im entsprechenden Zeitraum zu verzeichnen waren. Stichprobenartige Befragungen hatten weiter ergeben, dass die an der nordwestlichen Grenze des Landkreises gelegene Stadt Rothenburg ob der Tauber von der Masernepidemie nicht betroffen war, so dass diese aus dem Studiengebiet ausgeklammert wurde. Der Landkreis Ansbach hat ca. 165 000 Einwohner und ist gekennzeichnet durch eine Vielzahl kleiner und kleinster Ortschaften/Ansiedlungen von oft nur wenigen Häusern. Die Stadt Ansbach hat ca. 40 000 Einwohner.

2. Studienzeitraum

Der Zeitraum, auf den sich die Datenerfassung richtete, wurde mit Januar 1992 bis Juli 1993 bewusst weit gefasst, um die Ausbreitung und das Abklingen der Epidemie gut nachvollziehen zu können.

3. Einschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten aufgenommen **jeden Alters und Geschlechts**, welche **im Studiengebiet** wohnten und dort **zwischen Januar 1992 und Juli 1993** an Masern erkrankten und bei denen die **Diagnose** durch den behandelnden Arzt **als sicher** beurteilt wurde.

4. Gegenstand der Datenerfassung und Definitionen

Über den jeweiligen Patienten sollten zu folgenden Punkten Informationen gewonnen werden (zu den Einzelheiten siehe Studienfragebogen im Anhang), nämlich: **Geburtsdatum, Geschlecht, Erkrankungszeitpunkt, Masernimpfung(en)** mit Impftag und Chargennummer, **klinische Symptomatik, Komplikationen** (z.B. Enzephalitis, Pneumonie, Otitis media, Fieberkrämpfe, Hämorrhagien), **Therapie**, (z.B. fiebersenkende und antimikrobielle Therapie) und vorhandene **Grundkrankungen** (z.B. Immundefekt, Herz-, Lungenerkrankungen, Atopien, Neoplasien).

4.1. Diagnosestellung Masern

Um die Diagnose Masern zu stellen, mussten in Anlehnung an die Kriterien der CDC (CDC, 1990) und des Robert-Koch-Instituts Fieber über 38,5°C und ein makulopapulöses generalisiertes Ex-(und ggf. En-)anthem für mindestens drei Tage, sowie Husten und/oder Schnupfen und/oder Konjunktivitis im fieberhaften Prodromalstadium vorliegen. Ein vorausgegangener, zeitlich passender Masernkontakt sollte die Diagnose stützen. Im Wesentlichen musste auf die klinische Diagnose vertraut werden. Von 14 Patienten liegen serologische Untersuchungen des Instituts für Virologie und Immunbiologie der Universität Würzburg (Direktor: Prof. Dr. V. ter Meulen) vor (**Tab. 1**), die allesamt die Diagnose Masern bestätigten, sodass die klinische Diagnosestellung als zuverlässig einzuschätzen ist.

Nr.	Proband	Alter (Jahre)	Impfung	Tage nach Exanthembeginn	Masern-Antikörper		
					HHT	IgM (ELISA)	IgG (ELISA)
1.	AG	13	∅	1	1:8	>1:400	<1:100
2.	CA	18	∅	3	1:16	>1:400	>1:400
3.	LU	8	∅	-1 14	1:8 1:256	<1:100 >1:400	<1:100 >1:400
4.	SE	13	∅	1 10	1:8 1:256	>1:100 >1:400	<1:100 >1:400
5.	KA	4	∅	2	1:16	>1:400	>1:400
6.	BE	11	∅	1 7	n.u. n.u.	>1:100 >1:400	<1:100 >1:400
7.	FL	10	∅	2	n.u.	>1:400	>1:100
8.	AR	18	+	2 8	1:16 1:128	>1:400 >1:400	>1:100 >1:400
9.	NN	19	+	3	n.u.	>1:400	>1:400
10.	SI	13	∅	1	n.u.	>1:400	<1:100
11.	JÖ	8	?	1	1:16	>1:400	>1:100
12.	TH	12	∅	3 12	1:16 1:128	>1:100 >1:400	<1:100 >1:400
13.	RA	3	∅	2	n.u.	>1:400	<1:100
14.	RE	1 4/12	∅	2	n.u.	>1:400	<1:100

Tabelle 1: Laborbestätigte Masernfälle

HHT = Hämagglutinations-Hemmtest

ELISA-Titer: <1:100 negativ; >1:100 grenzwertig; >1:400 eindeutig positiv.

4.2. Erkrankungsbeginn

Als Erkrankungsbeginn galt, falls nicht näher eruierbar, das Datum der Erstkonsultation aufgrund der Masernerkrankung.

4.3. Impfstatus der Erkrankten

In der vorliegenden Studie wurde die Empfehlung von Orenstein (ORENSTEIN, 1985) übernommen, nach der als „geimpft“ gilt, wer bis spätestens 14 Tage vor Ausbruch der Erkrankung geimpft wurde.

Die Kategorie „Totimpfstoff“ galt für die geimpften Patienten, die nur mit Totimpfstoff geimpft worden waren. Erfolgte eine weitere Impfung mit einem Lebendimpfstoff, so wurde der Patient in der Kategorie „Lebendimpfstoff“ geführt. Als Patient der Kategorie „Lebendimpfstoff mit Wiederholungsimpfung“ („Auffrischung“) galt derjenige, der mindestens zweimal und dabei das zweitemal mindestens 14 Tage vor Erkrankungsausbruch mit Lebendimpfstoff geimpft worden war.

4.4. Aufgetretene Komplikationen

Den beteiligten Ärzten wurden Falldefinitionen an die Hand gegeben, z.B.:

Otitis media: Rötung, vorgewölbtes Trommelfell plus Schmerzangaben des Patienten.

Pneumonie: Tachydyspnoe, feinblasige Rasselgeräusche, evtl. abgeschwächtes Atemgeräusch und/oder deutliche Dämpfung bei der Perkussion. Ein Röntgenbild des Thorax war für die Diagnosestellung nicht erforderlich.

Enzephalitis: Bevorzugt am 3.-9. Tag nach Exanthembeginn auftretende entzündliche Erkrankung mit folgenden Symptomen: Kopfschmerzen, Erbrechen, Nackensteife, Bewusstseinsstörung (Somnolenz, Koma), zerebrale Krampfanfälle, neurologische Herdsymptome (Hemiplegien, Hirnnervenpareesen); evtl. auch Blasen- und Mastdarmstörungen. Hier war eine Bestätigung der Diagnose durch eine Klinik oder genaue weitere klinische Angaben erforderlich.

5. Art der Datenerfassung

Ziel der Datenerfassung war eine möglichst große repräsentative Stichprobe, im Idealfall eine Totalerhebung aller Masernfälle der Epidemie.

Zur Datenerfassung wurde ein Fragebogen entwickelt, der dem Datenschutzbeauftragten der Universität Würzburg, sowie dem Bayerischen Beauftragten für den Datenschutz vorgelegt und den Veränderungswünschen entsprechend modifiziert wurde (siehe Anhang).

Es wurden alle niedergelassenen Kinderärzte, praktischen Ärzte und Ärzte für Allgemeinmedizin im Studiengebiet in die Datenerhebung einbezogen. Die Ärzte wurden i.d.R. zuerst schriftlich und anschließend telefonisch kontaktiert und gene-

rell nach aufgetretenen Masernfällen im Zeitraum Januar 1992 bis Juni 1993 befragt.

Die Ärzte, welche sich bereiterklärten, an der Studie teilzunehmen, konnten die Daten wahlweise selbst mittels Studienfragebogen erfassen, oder dies durch den Autor vor Ort durchführen lassen. Die Befragung wurde im Herbst 1994 abgeschlossen.

Bei fehlenden oder unplausiblen Angaben zu Impfstatus, Impfdatum, Geburtsdatum oder Geschlecht wurden die Ärzte zwei-, in Einzelfällen dreimal gebeten, die Daten zu überprüfen und nach Möglichkeit zu vervollständigen.

C Datenverarbeitung und statistische Methoden

1. Datenverarbeitung

Die Daten wurden mittels des WHO-Computerprogrammes EPI, Version 5.0, in anonymer Form elektronisch gespeichert und weiterverarbeitet. Zur statistischen Auswertung kamen zusätzlich die Programme Excel, Medas und Lotus 123, zur graphischen Ausgestaltung die Programme Freelance Graphics und Power-Point zur Anwendung.

Die Berechnungsgrundlagen und mathematischen Formeln wurden den angegebenen Quellen entnommen, für die vorliegende Studie angepasst und eigenständig weiterentwickelt.

2. Statistische Methoden

2.1. Auszählende Verfahren

Zur ersten Auswertung der Rohdaten kamen auszählende Verfahren zur Anwendung. Hierbei wurden auch erste Korrekturen der Rohwerte vorgenommen (siehe 2.7). Diese Methode wurde vorwiegend im Kapitel D.1 (Zeitraum der Erkrankungen, Geschlechtsverteilung, Impfstatus, Altersverteilungen, Komplikationen, Therapie, Grunderkrankungen) angewendet.

2.2. Überprüfung auf Unabhängigkeit

Im Kapitel D.2 wurden zur Überprüfung der Unabhängigkeit von Klassen-Variablen der zweiseitige Test (bivariant) nach Fisher und Yates bzw. χ^2 -Test mit Likelihood-Wahrscheinlichkeitsberechnung sowie die Konfigurationsfrequenzanalyse (multivariant) als Verallgemeinerung des χ^2 -Tests verwandt.

Bei der Überprüfung der Unabhängigkeit einer Maß- von einer Klassen-Variablen wurde der U-Test nach Mann und Whitney berechnet.

2.3. Berechnung der Impfwirksamkeit

Zur Beurteilung der Impfwirksamkeit (Kapitel D.3) wurde das Relative Risiko (RR) eingesetzt.

$$RR = \frac{ARV}{ARU} \quad (\text{Gl. 1})$$

ARU = Inzidenz bei Ungeimpften (attack rate in the unvaccinated population)

ARV = Inzidenz bei Geimpften (attack rate in the vaccinated population)

Außerdem wurde auf die Berechnungsformeln der Impfeffektivität nach Orenstein (Gl. 2 – G. 5) zurückgegriffen (Orenstein et al., 1985):

$$VE(\%) = \frac{ARU - ARV}{ARU} \times 100 \quad (\text{Gl. 2})$$

$$VE = 1 - \frac{ARV}{ARU} = 1 - RR \quad (\text{Gl. 3})$$

VE = Impfwirksamkeit (vaccine efficacy)

ARU = Inzidenz bei Ungeimpften (attack rate in the unvaccinated population)

ARV = Inzidenz bei Geimpften (attack rate in the vaccinated population)

$$ARU = \frac{b}{b + e} \quad (\text{Gl. 4})$$

b = Anzahl der *ungeimpften* Menschen, die während der Epidemie *erkrankten*

e = Anzahl der *ungeimpften* Menschen, die während der Epidemie *nicht erkrankten*

$$ARV = \frac{a}{a + d} \quad (\text{Gl. 5})$$

a = Anzahl der *geimpften* Menschen, die während der Epidemie *erkrankten*

d = Anzahl der *geimpften* Menschen, die während der Epidemie *nicht erkrankten*

Ausgehend von diesen Grundformeln wurde für die Studie nachstehender Berechnungsweg entwickelt:

Setzt man Gl. 4 und Gl. 5 in Gl. 3 ein, so erhält man:

$$VE = 1 - \frac{\frac{a}{a+d}}{\frac{b}{b+e}} = 1 - \frac{\frac{a}{b}}{\frac{a+d}{b+e}} \quad \text{(Gl. 6)}$$

Gleichung 6 stellt einen wichtigen Zwischenschritt dar, da sich der Ausdruck

$$\frac{a+d}{b+e} = \frac{\text{alle Geimpften (erkrankt und nichterkrankt)}}{\text{alle Ungeimpften (erkrankt und nichterkrankt)}}$$

mittels der Impfquote (VQ) errechnen lässt, denn es gilt:

$$VQ = \frac{a+d}{(a+d)+(b+e)} \quad \text{(Gl. 7)}$$

Durch Umformung von Gl. 7 erhält man:

$$\frac{a+d}{b+e} = \frac{VQ}{1-VQ} \quad \text{(Gl. 8)}$$

Durch Einsetzen von Gl.8 in Gl. 6 erhält man schließlich die in der Studie verwandte Grundformel (Gl.9), die sich mit den erhobenen Daten berechnen lässt:

$$VE = 1 - \frac{\frac{a}{b}}{\frac{VQ}{1-VQ}} \quad \text{(Gl. 9)}$$

Mit Gleichung 9 kann man aus den vorliegenden Daten der Studie und den Durchimpfungsquoten die Impfeffektivität berechnen, ohne die absoluten Zahlen der nicht erkrankten Bevölkerung (siehe Gl.3 und Gl.4) zu kennen. Hierbei lässt sich sowohl die globale Impfwirksamkeit (für alle Altersgruppen zusammen) als auch die Impfwirksamkeit für jede einzelne Altersgruppe berechnen, da Daten über die Durchimpfungsquote für jede Altersgruppe getrennt vorliegen.

Man erhält also Werte über die Impfwirksamkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter.

2.4. Berechnung der Impfwirksamkeit in Abhängigkeit von der Zeit seit der Impfung

Von besonderem Interesse ist die Impfwirksamkeit in Abhängigkeit von der Zeit, die seit der Impfung vergangen ist. Da nicht alle Kinder im gleichen Alter geimpft werden, kann man das Lebensalter nicht direkt mit der Zeit seit der Impfung korrelieren.

In Gl.9 sieht man dies daran, dass der Nenner ($VQ/1-VQ$) nur für die jeweilige Altersgruppen einheitlich und bekannt ist. Somit darf man zur genauen Berechnung der Impfwirksamkeit in Abhängigkeit von der Zeit, die seit der Impfung vergangen ist, Gl.9 nicht verwenden.

Es lässt sich also keine Impfquote für die Vergleichsbevölkerung derjenigen, die z.B. vor 4 Jahren geimpft wurden, ermitteln, ohne dass man verlässliche Daten über das Alter, in welchem alle Kinder gegen Masern geimpft werden, hat. Wenn man die Gleichung 9 jedoch, wie nachfolgend ausgeführt, weiter verallgemeinert, gelingt es auch mit den vorliegenden Daten, die Impfwirksamkeit in Abhängigkeit von der Zeit seit der Impfung zu berechnen und somit Aussagen über das mögliche Nachlassen der Impfwirksamkeit mit der Zeit (sekundäres Impfversagen) sowie das Nichteintreten eines Impfschutzes (primäres Impfversagen), zu treffen.

Um Gleichung 9 zu verallgemeinern, isoliert man zuerst den Subtrahenden:

$$1 - VE = \frac{\frac{a}{b}}{\frac{VQ}{1 - VQ}} \quad (=RR) \quad (\text{Gl. 10})$$

Dieser Term lässt sich auch formulieren als:

$$1 - VE = a \frac{\frac{1}{b}}{\frac{VQ}{1 - VQ}} = \sum_{i=1}^a \left(\frac{\frac{1}{b}}{\frac{VQ}{1 - VQ}} \right) \quad (\text{Gl. 11}),$$

da b und VQ bei globaler Berechnung bzw. innerhalb einer Altersklasse konstant sind.

Wenn aber bei der Berechnung die Altersklassen mit Impfabstandsklassen (Gruppen von Personen, bei denen die Impfung gleich lange zurück liegt) verknüpft wer-

den, so muss die Gleichung weiter verallgemeinert werden. Die Gleichungen **12** und **13** zeigen, wie getrennt nach Impfabstandsklassen die Impfeffektivität berechnet werden kann.

$$1 - VE(Klasse) = \sum_{i=1}^a \left(\frac{\frac{1}{b_i}}{\frac{VQ_i}{1 - VQ_i}} \right) \quad (\text{Gl. 12})$$

oder

$$VE(Klasse) = 1 - \sum_{i=1}^a \left(\frac{\frac{1}{b_i}}{\frac{VQ_i}{1 - VQ_i}} \right) \quad \text{mit } a = \{\text{Summe der Patienten einer Impfabstandsklasse}\} \quad (\text{Gl. 13})$$

b_i , VQ_i sind die jeweiligen Werte der Altersklasse zu der der einzelne Patient i der Impfabstandsklasse gehört.

Ist also ein Patient i einer bestimmten Impfabstandsklasse x Jahre, so ist b_i die Anzahl der ungeimpften x -jährigen Patienten und VQ_i die Impfquote der x -jährigen Ansbacher Bevölkerung.

Die Gleichung 13 bildet also für jede Impfabstandsklasse eine Summe, bei der jeder Geimpfte einzeln mit den auf seine Altersklassen bezogenen Werten für b und VQ in Beziehung gesetzt wird.

Hierüber lässt sich die Impfeffektivität für eine Impfabstandsklasse berechnen, wobei die je nach Altersklassen unterschiedlichen Inzidenzraten und Impfquoten berücksichtigt werden.

2.5. Bestimmung der Halbwertszeit der Impfwirksamkeit

Zur Abschätzung der Halbwertszeit der Impfwirksamkeit wurde das Zerfallsgesetz angewendet:

$$n(t) = n e^{-\lambda t}$$

mit der Halbwertszeit $T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}$

Indem man Werte für n und $n(t)$ einsetzt, lässt sich die Zerfallskonstante λ und damit die Halbwertszeit $T_{1/2}$ abschätzen. Dies setzt jedoch eine logarithmische Abnahme der Impfeffektivität voraus. Da sich ein solcher nach Berechnung der Daten nicht deutlich abbildete, ist die Abschätzung mittels des Zerfallsgesetzes unpräzise. Es lässt sich daher eine Halbwertszeit der Impfwirksamkeit nicht ausreichend valide angeben.

2.6. Rollendes Mittel zur Kurvenglättung

In einigen Fällen wurde zur „Glättung“ der Kurven bei graphischen Darstellungen das Rollende Mittel [V_i (RM)] aus dem eigentlichen Wert (V_i) und den beiden benachbarten Werten einer Reihe (V_{i-1} , V_{i+1}) verwendet:

$$V_i(RM) = \frac{V_{i-1} + V_i + V_{i+1}}{3}$$

Auf die Verwendung des Rollenden Mittels wird jeweils in der entsprechenden Abbildung hingewiesen.

2.7. Fehlende Werte und Korrektur der Rohdaten

Komplikationen: Patienten, bei denen die Fragen nach Komplikationen als unbekannt markiert wurden, wurden aus den Berechnungen im Zusammenhang mit Komplikationen herausgenommen.

Impfzeitpunkt: Eine Impfung oder Wiederimpfung wurde nur dann gewertet, wenn sie länger als 14 Tage vor Erkrankungsbeginn verabreicht wurde.

Bei allen Berechnungen, die die Impfwirksamkeit betreffen, wurden nur Erkrankte, die mindestens einmal mit Lebendimpfstoff geimpft wurden als „geimpft“ gewertet.

Totimpfstoff: Erkrankte, die ausschließlich mit Totimpfstoff geimpft wurden, wurden aus der Berechnung zur Impfwirksamkeit herausgenommen und auch bei den Überprüfungen auf Unabhängigkeit / Korrelationen nicht in die Geimpften-Gruppe subsummiert. Erfolgte nach der Impfung mit Totimpfstoff jedoch eine weitere mit Lebendvakzine, so gilt der Patient als (mit einer Lebendvakzine) geimpft.

Unbekannter Impfstatus: Die Patienten mit unbekanntem Impfstatus wurden ganz aus den Berechnungen zur Impfeffektivität herausgenommen und keine Werte geschätzt.

Unbekanntes Impfdatum: Erfolgte eine Wiederholungsimpfung, so war der Impftag der Wiederholungsimpfung ausschlaggebend. War dieser nicht bekannt, so wurde nicht auf den Erstimpfungstag zurückgegriffen, sondern der Impfzeitpunkt als unbekannt deklariert.

Bei der Berechnung der Impfwirksamkeit in Abhängigkeit von der Zeit seit der Impfung konnten diejenigen Patienten, bei denen kein Impfzeitpunkt bekannt war, nicht aus der Berechnung herausgenommen werden, da dies die Ergebnisse stark verfälscht hätte. Die zur Berechnung gewählte Formel (Gl.13) setzt die Impfeffektivität aus lauter kleinen Teilsummanden für jeden einzelnen geimpften Erkrankten zusammen. Somit würde durch das Weglassen der Geimpften mit unbekanntem Impfzeitpunkt die Impfeffektivität deutlich überschätzt. Die Impfzeitpunkte mussten also geschätzt werden:

Schätzung der fehlenden Impfdaten:

Die hierzu erstellte Analyse des Impfalters der Studienpatienten mit bekanntem Impfzeitpunkt erbrachte folgende Werte (bei den vier Patienten mit Wiederholungsimpfung wurde der Zeitpunkt der ersten Impfung gewählt):

72% im 2. Lebensjahr geimpft, 14% im 3. Lj., 3,1% im 5. und 10. Lj., je 1,6% im 1., 4., 6., 7., 8. und 10. Lebensjahr.

Die Hauptimpfzeit liegt also im 2. und 3. Lebensjahr. Bis zum 10. Lebensjahr wurden je Jahr nur noch ca. 1,7% der Probanden geimpft.

Als Schätzung wurde kein definierter virtueller Impfzeitpunkt gewählt, sondern prozentual analog der obigen Auswertung auf verschiedene Impfzeitpunkte bzw. Impfabstandsklassen verteilt.

Bei der Schätzung ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei Erkrankten, die z.B. 5 Jahre alt sind, der mögliche Impfzeitpunkt innerhalb dieser 5 Jahre liegen muss. Die Tabelle 2 zeigt die geimpften Patienten mit unbekanntem Impfzeitpunkt in der Einordnung nach der Lebensalter-Klasse und der Schätzung der Zugehörigkeit zu Impfabstandsklassen.

Impfalter/ Jahre	<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10
Anzahl	1	42	8	1	3	0	4	1	0	1	1	0
%	1,61	67,74	12,90	1,61	4,48	0	6,45	1,61	0	1,61	1,61	0
geschätzt (Anteile an Gesamt- summe)	1	42	8	2	2	2	2	1	1	0,5	0,5	0,25 (je Jahr)

Tab. 2: Bekanntes Impfalter der Patienten und Schätzung des Impfalters

Die Häufigkeitsverteilung des Impfalters bei Erkrankten mit bekanntem Impfdatum zeigt die zweite Zeile (Anzahl) der Tabelle. In der dritten Zeile wird die geschätzte Verteilung des Impfalters eines Patienten mit unbekanntem Impfalter angegeben.

Zur Schätzung wird für jedes mögliche Impfalter ein Quotient aus der Schätzverteilung und der Summe derselben bis zum Lebensalter gebildet.

Ist ein Patient mit unbekanntem Impfalter z.B. 6 Jahre alt, so wird nur die Schätzverteilung bis 6 Jahre berücksichtigt (Summe = $1+42+7+2+2+2+2 = 58$).

Bei diesem 6-jährigen Patienten wird die Impfwahrscheinlichkeit für das 1. Lebensjahr auf $1/58 = 1,72\%$, für das 2. LJ auf $42/58 = 72,41\%$, für die folgenden LJ auf $7/58$, $2/58$, $2/58$, $2/58$ und $2/58$ geschätzt. Der Patient wird also anteilig den einzelnen Impfaltersgruppen von 0 bis 6 Jahren zugeordnet.

Impfquote im 2. Lebensjahr/ Vergleichsgruppen: Bei der Berechnung der Impfwirksamkeit in der Altersklasse 1Jahr (=2.Lebensjahr), wurde die Anzahl der trotz Impfung Erkrankten (a) mit der Anzahl der ungeimpft Erkrankten (b) jeweils nur ab dem 16. Lebensmonat genommen, da bis zum Zeitpunkt der Epidemie die Impfung erst ab dem 15. Lebensmonat empfohlen war.

Inkonsistente Daten über Komplikationen: Bei den Berechnungen zu den Komplikationen wurden die Angaben zu den 44 Patienten eines Arztes aus der Wertung herausgenommen, da dessen Angaben zu den Komplikationen inkonsistent und nicht plausibel waren.

Impfquote in der Bevölkerung: Die aus den Schuluntersuchungen fehlenden Werte zur Impfquote (Alter 1 und 3 Jahre) wurden auf 90.0%, den Wert der vierjährigen, geschätzt, welches als eher konservativ einzustufen ist, da die Impfquoten in den Vorjahren beständig zunahmen.

D Ergebnisse

1. Rohdaten und Bewertung der Variablen

1.1. Mitwirkung und Kooperation der Ärzte im Studiengebiet

Von den 85 befragten Ärzten/Arztpraxen brachten 34 eigene Fälle in die Studie ein. 20 gaben an, keine Masernfälle in diesem Zeitraum behandelt zu haben, 31 konnten aus organisatorisch-technischen Gründen ihre Masernfälle nicht mehr aufarbeiten oder lehnten die Mitarbeit an der Studie ab (**Tabelle 3:** Beteiligung der angefragten Arztpraxen). Pro Arztpraxis wurden zwischen 1 und 67, im Mittel 16 Fälle (Median 6 Fälle) erfasst.

Hier ist anzumerken, dass es für die Kollegen oft eines immensen Arbeitsaufwandes bedurfte, die betroffenen Masernpatienten zu identifizieren. In einigen Fällen hatte sich der zur Erhebungszeit beginnende Einzug der EDV in die Arztpraxen als große Hilfe bei der Datensammlung erwiesen, wenn es die Software ermöglichte, die Patienten mittels Diagnose-Suchfunktion herauszufiltern.

Insgesamt konnten 530 Patienten erfasst werden, die im Studiengebiet während des Studienzeitraumes an Masern erkrankten. Diese sind als große, repräsentative Stichprobe für alle während der Epidemie Erkrankten anzusehen.

Befragte Arztpraxen gesamt	Kooperierend		nicht kooperierend/ keine Erfassung möglich
	Fälle eingebracht	keine Fälle	
85	43	20	31

Tabelle 3: Beteiligung der angefragten Arztpraxen

1.2. Zeitraum der Erkrankungen

11 Erkrankungen, als Vorläufer zur eigentlichen Epidemie anzusehen, fielen in den Zeitraum zwischen Januar und Juni 1992. Anschließend erfolgte von Juli bis zum Gipfel im Dezember ein fast exponentieller Anstieg der Erkrankungen. Das hohe Inzidenzniveau des Dezembers blieb bis April erhalten, um nach dem April schlagartig abzunehmen (**Abb. 3**).

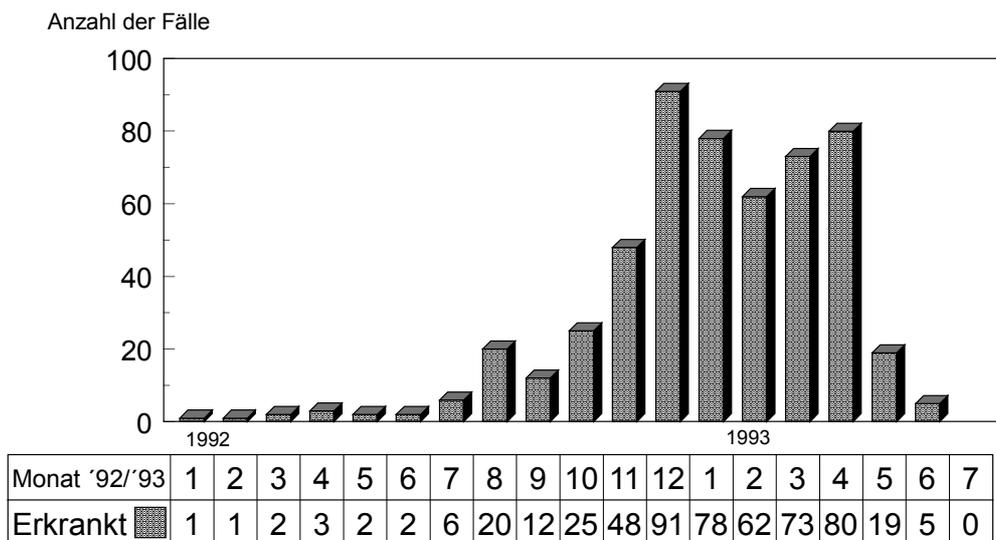


Abb. 3: Masernepidemie, zeitlicher Verlauf

n = 530 Patienten

Die Abbildung zeigt die Neuerkrankungen während der Monate Januar 1992 bis Juli 1993. Es zeigt sich ein klassischer epidemischer Verlauf mit dem Schwerpunkt in den Winter- bis Frühlingsmonaten.

Betrachtet man **Abb. 4**, welche eine feinere Auflösung von 6 Werten je Monat (1 Wert entspricht ca. 5 Tagen) zeigt, sieht man einen drei- bis viergipfligen Verlauf angedeutet: Ein kleiner Vorgipfel, sozusagen als „Primer“ der Epidemie im August; Anfang Dezember bis Anfang Januar der erste größere Gipfel, der zweite Gipfel Anfang Februar und der dritte Gipfel Anfang April.

90% der Erkrankungen lagen zwischen Mitte August 1992 und Anfang Mai 1993;

72% zwischen Anfang Dezember und Ende April.

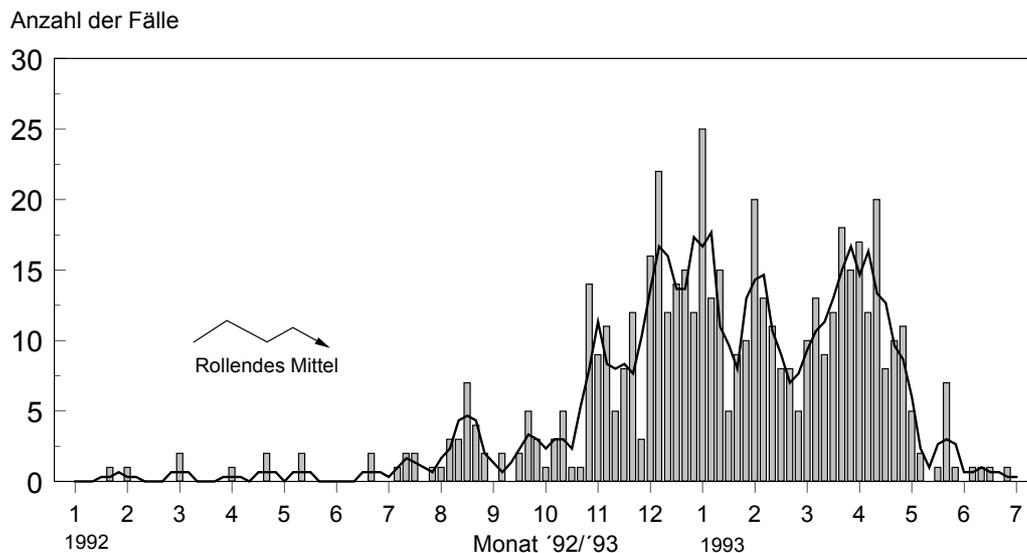


Abb. 4: Masernepidemie, zeitlicher Verlauf, feine Rasterung, alle Patienten, n = 530.
 Im Vergleich zu Abb. 3 sind die Neuerkrankungen feiner gerastert, d.h. jeder Monat ist nochmals in 6 Unterzeiträume von ca. 5 Tagen aufgeteilt. Das rollende Mittel (vgl. C2.6) dient zur Glättung der Kurve und damit der besseren Übersicht.

1.3. Geschlechtsverteilung

Von den 527 Erkrankten mit bekanntem Geschlecht waren 301 (57,1 %) weiblich, 226 (42,9 %) männlich.

Die epidemiologischen Daten des Landkreises und der Stadt Ansbach vom 31.12.1992 zeigen folgendes Geschlechtsverhältnis der Grundbevölkerung in der Altersgruppe 0 bis 22 Jahre: 49,38% (27690) weibliche Personen / 50,62% (28388) männliche Personen (BLA Statistik 1993).

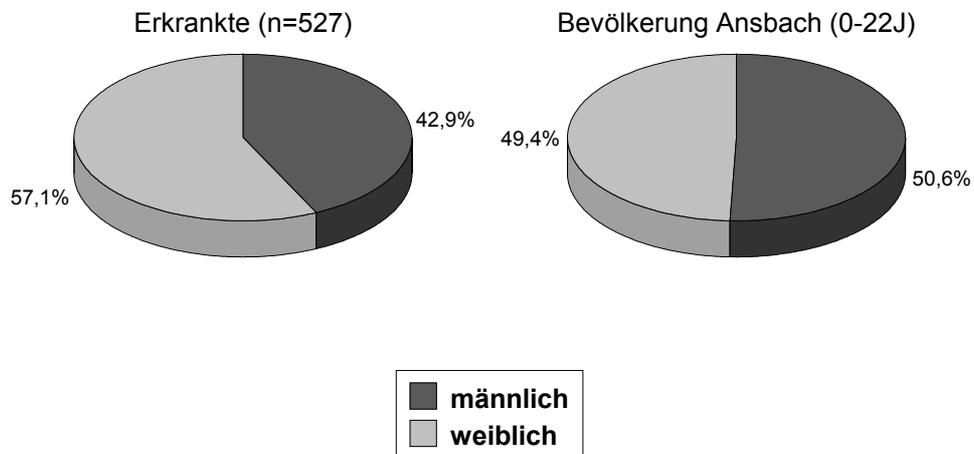


Abb. 5 Geschlechtsverteilung der Erkrankten im Vergleich zur Bevölkerung
 n=527 Patienten mit bekanntem Geschlecht. Die Vergleichsgruppe stellt das Geschlechtsverhältnis der zum Zeitpunkt der Epidemie bis 22-jährigen Bevölkerung im Studiengebiet dar (Quelle: Landesamt für Statistik).

Der χ^2 -Test zeigt mit höchster Signifikanz ($p < 0.001$) eine überzufällige Häufung von Mädchen/Frauen in der Gruppe der Erkrankten im Vergleich zur Bevölkerung an. Damit erkrankten Mädchen/Frauen gegenüber Jungen/Männern deutlich häufiger, als zu erwarten war.

1.4. Impfstatus

Bei 459 (86,4 %) der 530 Studienfälle konnte der Impfstatus eruiert werden. Hier von waren 86 (18,7 %) geimpft und 373 (81,3 %) ungeimpft. Drei Erkrankte (0,7%) waren nur mit dem früher verwendeten Masern-Totimpfstoff (Quinto-Virelon[®]) geimpft worden. 83 Erkrankte (18,1%) waren mit dem heute üblichen Lebendimpfstoff (überwiegend MMR-Impfstoff), geimpft worden, drei davon (0,7%) waren mit der Totvakzine vorgeimpft.

Nur vier Patienten hatten zusätzlich zur ersten Lebendimpfung eine zweite Masernimpfung erhalten. Dies erklärt sich daraus, dass erst ein Jahr vor Beginn der Epidemie die zweite Masernimpfung von der STIKO (Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut) empfohlen worden war.

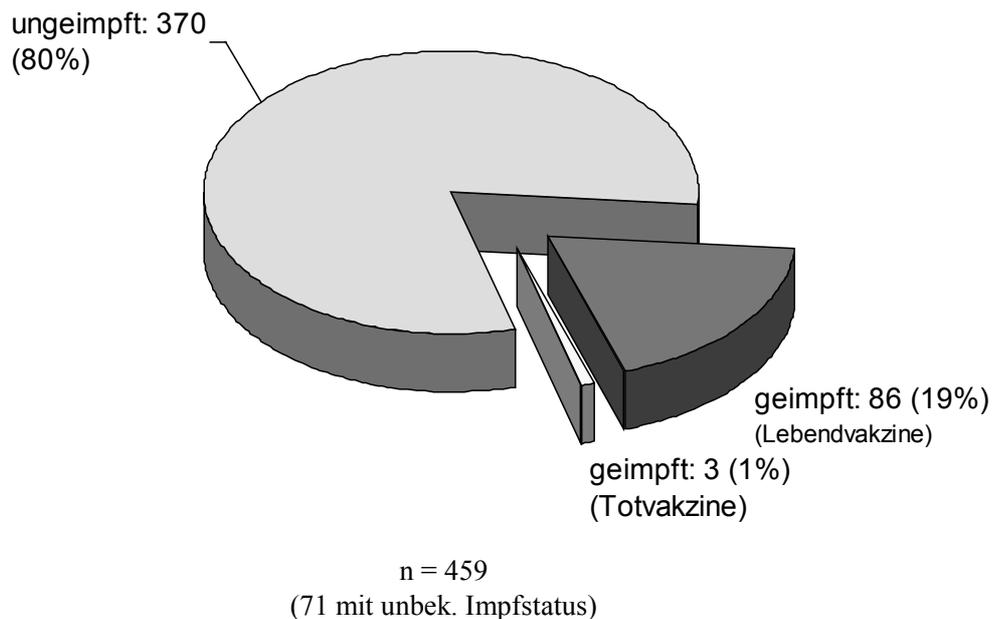


Abb. 6 Impfstatus der Erkrankten

n=459 Erkrankte mit bekanntem Impfstatus. Bei 71 (13,4%) Erkrankten war der Impfstatus unbekannt.

Insgesamt waren 86 Patienten (18,7%) mit einem Lebendimpfstoff geimpft, 370 (80,6%) ungeimpft und 3 (0,7%) ausschließlich mit einem Totimpfstoff geimpft.

Betrachtet man nur die 494 Patienten, die mindestens 15 Monate alt waren (zur Zeit der Epidemie empfohlener Impftermin), so waren von den verbleibenden 424 Erkrankten mit bekanntem Impfstatus 83 (19,6 %) mit Masernlebendimpfstoff geimpft, und 341 (80,4 %) nicht (mit Lebendvakzine) geimpft.

Die Verteilung von Geimpften und Ungeimpften, aufgeschlüsselt nach dem Alter, zeigt **Abb. 10**.

1.5. Altersverteilung

Das Erkrankungsalter bewegte sich zwischen 5 Monaten und 39 Jahren, wobei 94% der Erkrankten zwischen 11 Monaten (3%-Quantile) und 22 Jahren (97%-Quantile) alt waren. 93,4% der Erkrankten waren jünger als 18 Jahre.

Der Median des Erkrankungsalters lag bei 9,7 Jahren. Die genauere Verteilung ist der **Abb. 7** zu entnehmen.

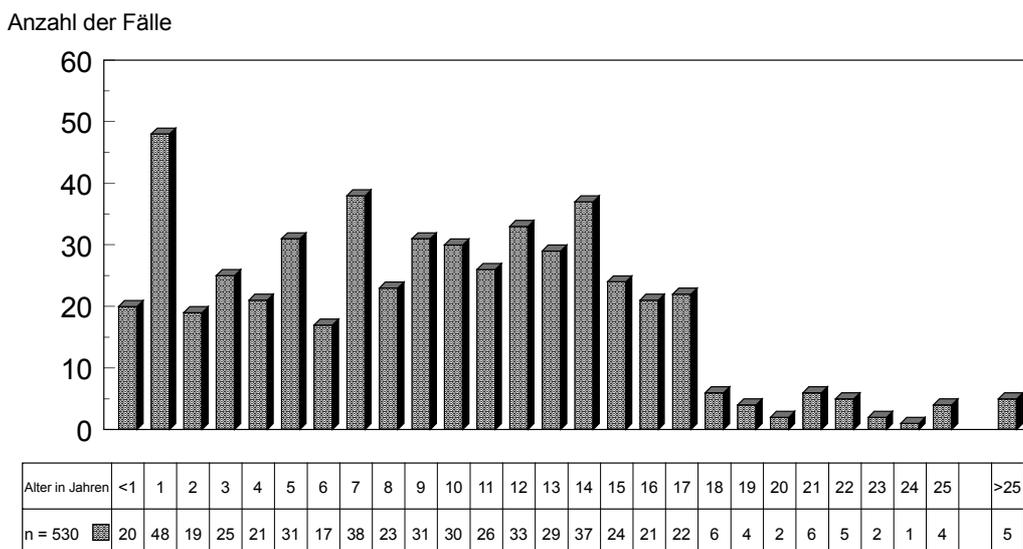


Abb. 7 Altersverteilung der Erkrankten in Jahren, n=530 Patienten
 Das Histogramm der Altersverteilung der Patienten zeigt eine Häufung im Alter von einem Jahr und einen deutlichen Abfall der Erkrankungszahlen ab 18 Jahren.

Insgesamt betrachtet, ergeben sich im Alter von 2 bis 17 Jahren vergleichbare Erkrankungszahlen. Ab einem Alter von 18 Jahren gehen die Fälle stark zurück. Der älteste erfasste Masernpatient war 38 Jahre alt.

Um die anteilmäßige Betroffenheit einzelner Altersgruppen genauer vergleichen zu können, ist die Altersverteilung der Bevölkerung zu berücksichtigen.

Abb. 8 zeigt die (mit dem Rollenden Mittel geglätteten) Quotienten aus Erkrankte je Altersstufe und Anzahl der Menschen gleichen Alters in der Grundbevölkerung von Stadt und Kreis Ansbach. Die gefundenen Werte geben an, wie viel Prozent der Bevölkerung einer Altersstufe als Erkrankte in der Studie erfasst wurden.

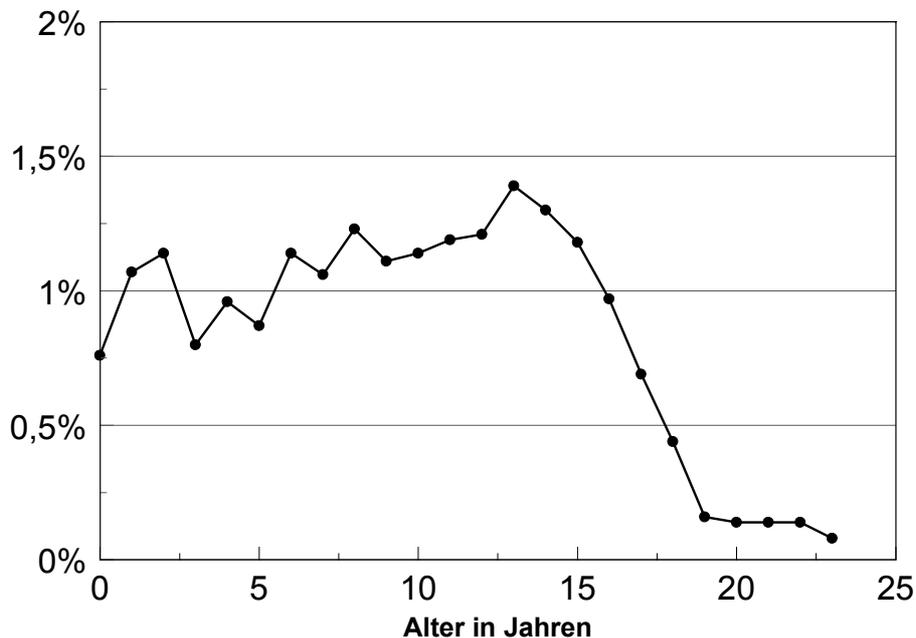


Abb. 8 Der Anteil der Erkrankten an der Bevölkerungs-Altersgruppe im Studiengebiet. Zur „Glättung“ der Kurve wurde das Rollende Mittel verwendet. Es zeigt sich ein Ansteigen der Erkrankungshäufigkeit mit dem Lebensalter bis ca. 14 Jahren. In den folgenden 4 Lebensjahren fällt die Häufigkeit deutlich ab.

Die Frage, wie viel Prozent der Kinder im Epidemiegebiet an Masern erkrankt sind (Inzidenz), lässt sich aus den Zahlen leider nicht konkret ablesen, da zum einen Teile des Kreises Ansbach (Stadt Rothenburg und Umgebung) nicht im Epidemiegebiet lagen, jedoch zur Bevölkerung des Kreises zählen und zum anderen keine Totalerhebung im Epidemiegebiet gelang. Auch gehen nicht alle Eltern mit ihren an Masern erkrankten Kindern zum Arzt. Die genannten Fehlerquellen führen insgesamt zu zu niedrigen Inzidenzen, so dass real von deutlich mehr als 1% Erkrankungen unter Kindern und Jugendlichen ausgegangen werden muss.

Jedoch kann eine Aussage zur relativen Erkrankungshäufigkeit zwischen den einzelnen Altersgruppen getroffen werden. Man sieht ein kontinuierliches Ansteigen der Erkrankungshäufigkeit bis zum Alter von etwa 14 Jahren. Dann erfolgt ein rascher Abfall dieser Häufigkeit, ein Befund, welcher die Berichte der ortsansässigen Ärzte über letzte Masernepidemien in der zweiten Hälfte der 70er Jahre bestätigt.

Zur Überprüfung, ob das seinerzeit empfohlene Impfalter (ab dem 15. Monat) passend gewählt war und jüngere Kinder noch durch die Leihimmunität über die Mütter geschützt waren, seien die Erkrankungsfälle bei Kindern unter drei Jahren nochmals genauer aufgeschlüsselt (**Abb. 9**).

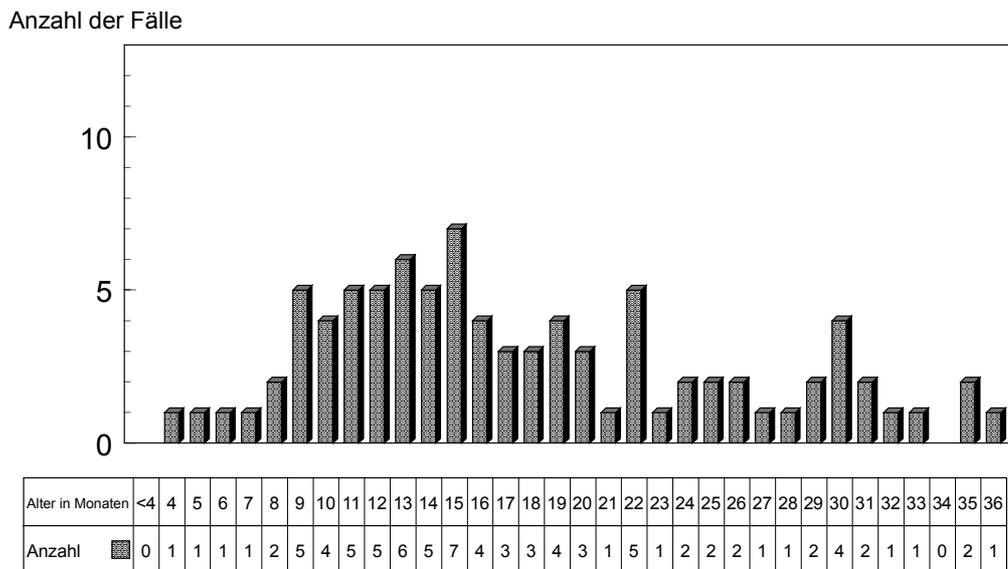


Abb. 9 Erkrankungsfälle bei Kindern unter drei Jahren. n=88/530
 Es zeigt sich eine Häufung im Alter von 9 – 16 (22) Monaten.

Die Studie zeigt, dass 36 Kinder (6,8% aller Erkrankten) vor dem 15. Lebensmonat erkrankten. Vor allem die Gruppe der 9 bis 16 Monate alten Kinder stellt sich als - im Vergleich zu den anderen Altersgruppen - schwerer betroffen dar (**Abb. 9**).

1.6. Altersverteilung der Masernerkrankten in Abhängigkeit vom Impfstatus

Die folgende **Abbildung 10** zeigt die Altersverteilung der Patienten mit bekanntem Impfstatus. Die Erkrankten sind nach dem Impfstatus in drei Gruppen eingeteilt: ungeimpft - geimpft (Lebendvakzine) – nur mit Totimpfstoff geimpft.

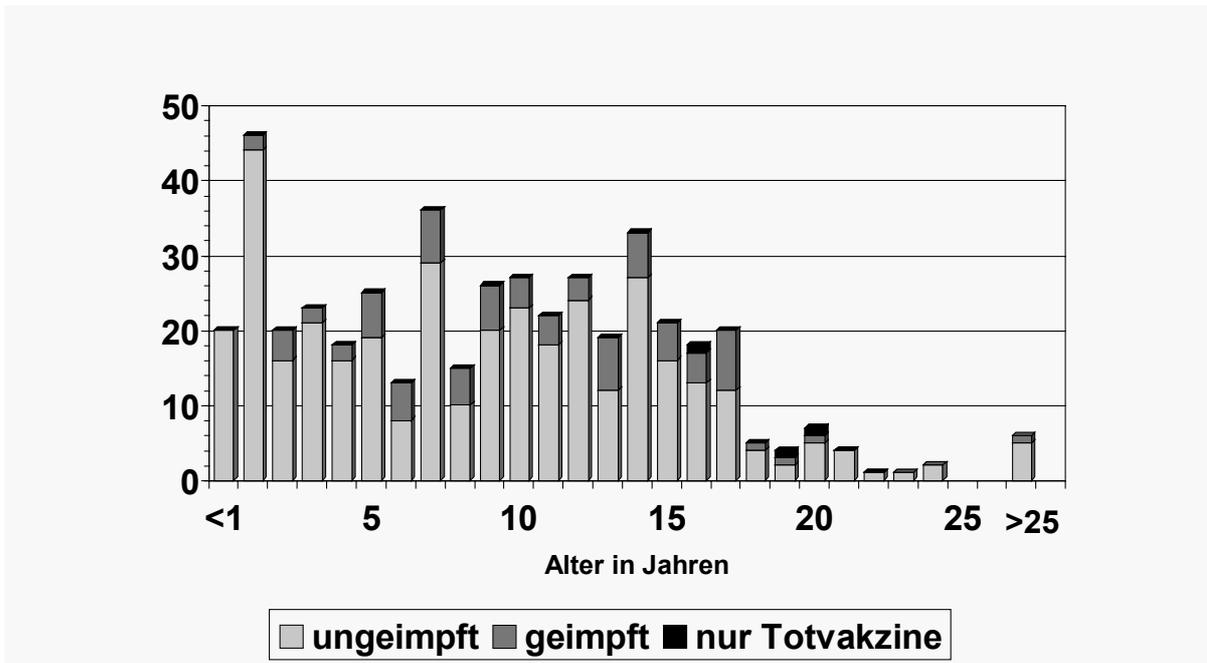


Abb. 10: Altersverteilung und Impfstatus der Erkrankten
 n = 454 Patienten mit bekanntem Impfstatus.

1.7. Komplikationen

Hier gingen 486 Patienten in die Auswertung ein. Komplikationen wurden in 81 Fällen (16,7%) angegeben.

Am häufigsten fanden sich Otitis media (50 Fälle = 10,3 %) und Pneumonie (24 Fälle = 4,9 %). Zwölf Patienten waren sowohl an einer Otitis media als auch einer Pneumonie erkrankt (2,5%). Hämorrhagische Masern kamen 6mal vor (1,2 %). Ein 16-jähriger, ungeimpfter Patient verstarb an den Folgen der einzigen beobachteten Masernenzephalitis (0,2%). Todesursache war ein intractables Hirnödem mit Einklemmung.

Weitere in Einzelfällen aufgetretene Komplikationen waren Hämoptoe, Fieberkrampf, Tonsillitis, Hepatitis, Nephritis, Krupp, Kreislaufkollaps und periphere Fazialisparese.

Sieben Patienten (1,4%) mussten während der Masernerkrankung hospitalisiert werden (Tab. 4).

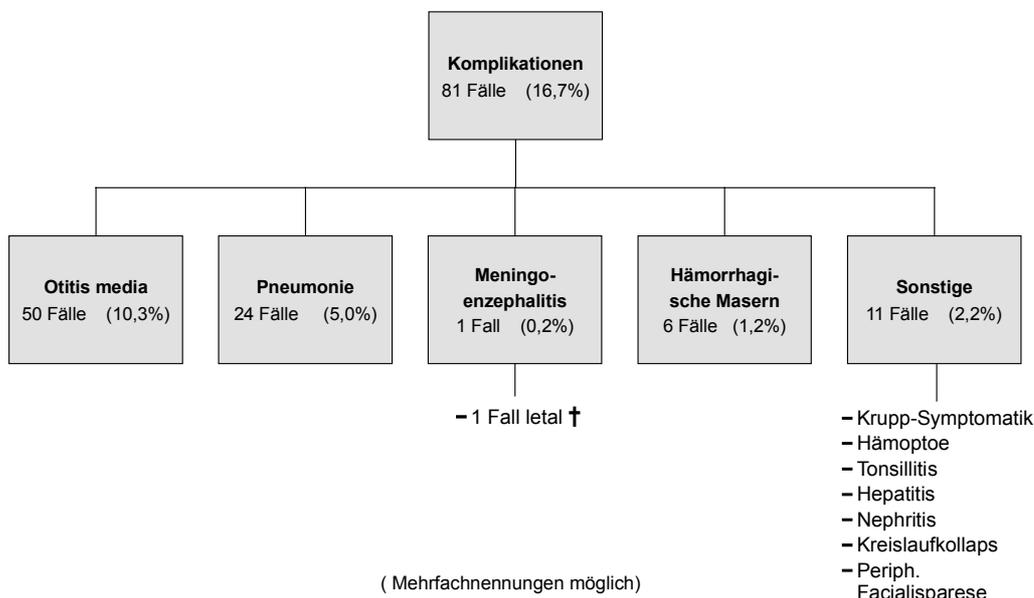


Abb. 11: Komplikationen. n = 486 Erkrankte mit bekanntem Komplikationsstatus. Mehrfachnennungen sind möglich.

Alter	Geschl.	Einweisungsgrund
5 Jahre	w	Pneumonie Harnverhalt bei Nephritis,
7 Jahre	m	Pneumonie und Otitis media Verdacht auf Enzephalitis (nicht bestätigt)
9 Jahre	m	Ausschluss Enzephalitis
16 Jahre	m	Enzephalitis mit letalem Ausgang
15 Jahre	m	hämorrhagische Masern starke Epistaxis
19 Jahre	w	Dyspnoe bei Pneumonie.
21 Jahre	m	Verdacht auf Enzephalitis (nicht bestätigt)

Tab. 4: Hospitalisierte Patienten und Einweisungsgrund

1.8. Therapie

72% der Patienten wurden antipyretisch behandelt, 26% erhielten Antibiotika.
In drei Fällen wurde eine Behandlung mit Gammaglobulinen angegeben.

1.9. Grunderkrankungen

Bei 68 Erkrankten (12,8%) wurde das Vorliegen einer oder mehrerer Grundkrankheit angegeben (Mehrfachnennungen möglich) (**Tab. 5**).

Grunderkrankung	Anzahl der Patienten
Herzerkrankung	3 (0.6%)
Atemwegserkrankungen	11 (2.0%)
Atopie	24 (4.5%)
Geistige Behinderung	22 (4.2%)
Anfallsleiden	7 (1.3%)
Syndromales Leiden	10 (1.9%)
Sonstige Grunderkrankungen	21 (4.0%)

Tab. 5: Grunderkrankungen bei den Masernpatienten
(Mehrfachnennungen möglich)

2. Korrelationen

Im Folgenden sollen die Zusammenhänge der einzelnen oben aufgeführten Ergebnisse untereinander untersucht werden. Wenn im Weiteren von Impfung gesprochen wird, so ist, soweit nicht anders vermerkt, immer die Lebendimpfung gemeint. Patienten, die nur mit Totimpfstoff geimpft worden waren, wurden von der Berechnung ausgeschlossen.

2.1. Impfstatus versus Komplikationen

Es stellt sich die Frage, ob sich die Subgruppen „Erkrankte trotz Impfung“ und „Erkrankte ohne Impfung“ hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen unterscheiden. Der χ^2 -Test lässt mit einem p-Wert von 0.35 bei einer leicht höheren Komplikationsrate bei Erkrankten ohne Impfung keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Auftreten von Komplikationen (insgesamt) bei den beiden Subgruppen erkennen. Gleiches gilt für Pneumonie vs. Impfstatus: (p=0.16), Otitis media vs. Impfstatus (p=0.91) und hämorrhagische Masern vs. Impfstatus (p=0.33).

2.2. Geschlecht versus Komplikationen

Tendenziell zeigten Jungen zwar eher mehr Komplikationen, signifikante Zusammenhänge lassen sich jedoch nicht erkennen (χ^2 -Test, p=0.075).

Betrachtet man die einzelnen Komplikationen, so zeigen sich auch hier keine Signifikanzen in der Abhängigkeit zum Geschlecht:

Pneumonie vs. Geschlecht: χ^2 -Test p=0.25

Otitis media vs. Geschlecht: χ^2 -Test p=0.44

Hämorrhagische Masern vs. Geschlecht: p=0.089 (tendenziell waren Jungen vermehrt betroffen).

2.3. Konfigurationsfrequenzanalyse Geschlecht – Impfstatus – Komplikationen

Mittels der Konfigurationsfrequenzanalyse, die überzufällig häufig auftretende Konstellationen ermitteln kann, wurden die multivarianten Beziehungen zwischen Impfstatus, Geschlecht und Komplikationen (gesamt oder Untergruppen) untersucht. Fehlende Werte wurden dabei nicht geschätzt. Es fanden sich folgende Ergebnisse:

Bei den Gruppenvergleichen „Komplikationen (gesamt) vs. Impfstatus vs. Geschlecht“ fanden sich keine signifikanten Häufungen einer Konstellation.

Bei der Konfigurations-Prüfung „Pneumonie vs. Impfstatus vs. Geschlecht“ zeigte sich jedoch, dass sich die Gruppe „geimpft – männlich – Pneumonie“ mit einem $p=0.037$ signifikant häufiger fand, als zu erwarten war (**Abb. 12**)

Impfung	Geschl.	Pneumon.	gefunden	erwartet	p
nein	w	nein	187	188,0	0,48
nein	w	ja	8	10,2	0,29
nein	m	nein	142	138,3	0,37
nein	m	ja	7	7,5	0,52
ja	w	nein	49	45,4	0,31
ja	w	ja	2	2,5	0,55
ja	m	nein	27	33,4	0,14
ja	m	ja	5	1,8	0,037*

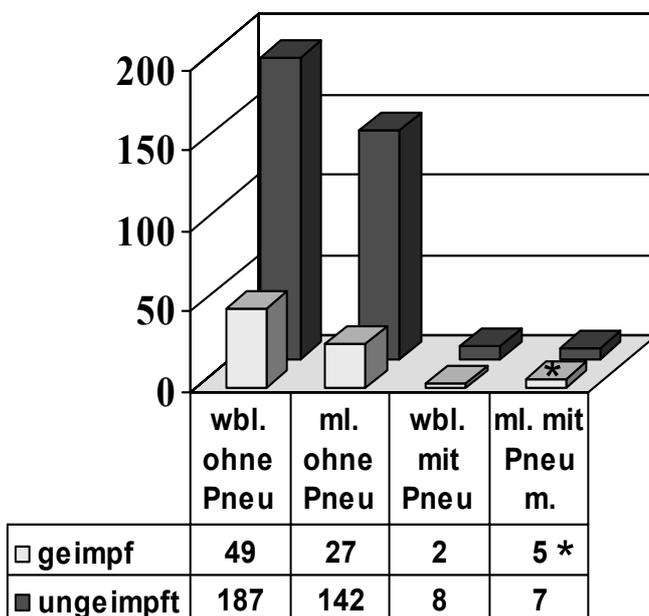


Abb. 12: Impfstatus vs. Geschlecht vs. Pneumonie.

Konfigurationsfrequenzanalyse; $n = 427$ Erkrankte mit bekannten Daten

Oben sind die Gruppenkonstellationen mit den gefundenen und erwarteten Zahlen sowie die resultierenden p-Werte tabellarisch aufgeführt.

Unten sind diese Werte graphisch dargestellt. Das Sternchen zeigt signifikante Befunde an. So tritt die Konstellation „geimpft-männlich-Pneumonie“ signifikant häufiger auf (5 Fälle) als erwartet (1-2 Fälle).

Dies legt die Vermutung nahe, dass geimpfte Jungen, welche an Masern erkranken, ein erhöhtes Risiko hätten, eine Pneumonie zu entwickeln.

Mit zwei weiteren χ^2 -Tests wurde diese Annahme weiter untersucht:

1. χ^2 -Test (nur Jungen): „Impfstatus vs. Pneumonie“ $p=0.04^*$ (signifikant) (**Abb. 13**)

Anzahl %-Zeile %-Spalte	Impfstatus =		Gesamt
	nein	ja	
Pneumonie nein	142 84,02%	27 15,98%	169 93,37%
ja	7 4,70%	5 15,63%	12 6,63%
Gesamt	149 82,32%	32 17,68%	181

32 fehlende Werte.

Der Chi-Quadrat-Wert der Tabelle ist 5.0810074. Der zweiseitige exakte Test nach Fischer und Yates ergibt: **p = 0.040 ***

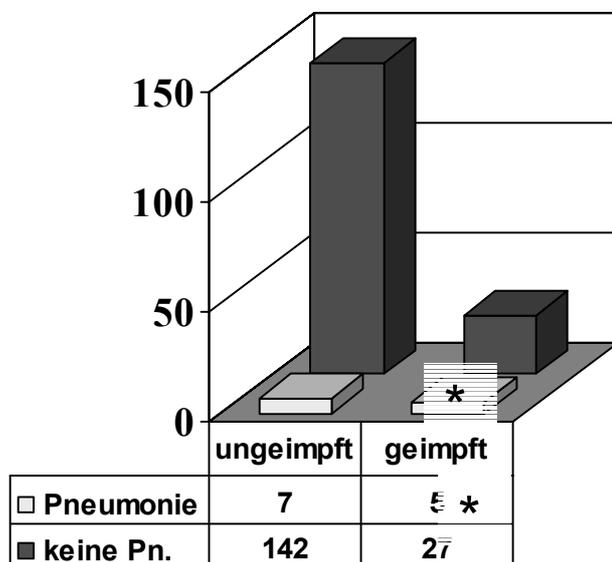


Abb. 13: Pneumonie vs. Impfstatus – nur männliche Erkrankte

Chi-Quadrat-Test; n = 181 erkrankte Jungen mit bekannten Daten

Oben ist die Vier-Felder-Tafel, unten die zugehörige Graphik abgebildet. Die signifikant häufig auftretende Konstellation „geimpft-Pneumonie“ ist mit dem Sternchen gekennzeichnet.

Dies besagt, dass für an Masern erkrankte Jungen eine vorausgegangene (somit nicht erfolgreiche) Impfung einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten einer Pneumonie darstellt. Gleiches gilt aber nicht für Mädchen.

2. χ^2 -Test (nur Geimpfte): „Geschlecht vs. Pneumonie“ $p=0.10$ (**Abb. 14**)

Anzahl %-Zeile %-Spalte	Geschl =		
	w	m	Gesamt
Pneumonie nein	49 64,47% 96,08%	27 35,53% 84,38%	76 91,57%
ja	2 28,57% 3,92%	5 71,43% 15,63%	7 8,43%
Gesamt	51 61,45%	32 38,55%	83

Der Chi-Quadrat-Wert der Tabelle ist 3,4874906
 Der exakte zweiseitige Test nach Fischer und Yates ergibt: **p = 0.10**

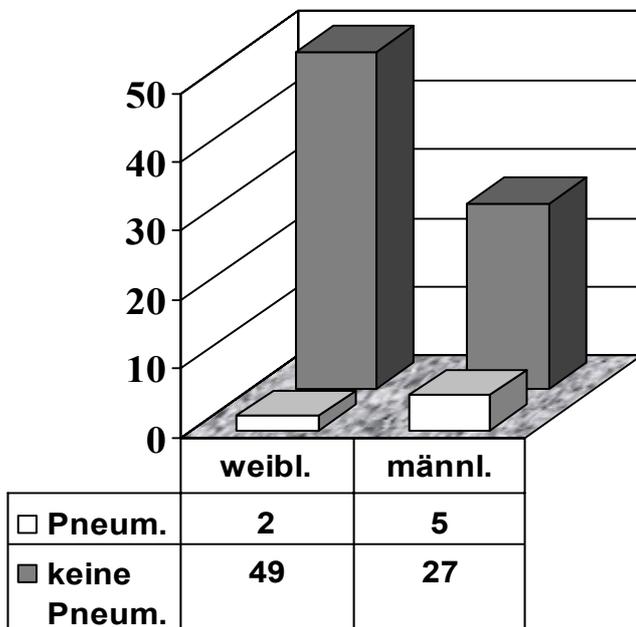


Abb. 14 Pneumonie vs. Geschlecht – nur geimpfte Erkrankte

Chi-Quadrat-Test; n = 83 geimpfte Erkrankte mit bekannten Daten
 Oben ist die Vier-Felder-Tafel, links die zugehörige Graphik abgebildet. Es finden sich aufgrund der niedrigen Fallzahl keine Signifikanzen, wenngleich die Konstellation „männlich-Pneumonie“ tendenziell überrepräsentiert ist.

Dies bestätigt nicht, dass bei Erkrankung Geimpfter das Vorliegen männlichen Geschlechts einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten einer Pneumonie darstellt. Möglicherweise wird aufgrund der niedrigeren Fallzahl ($n = 83$) sowie der sehr asymmetrischen Verteilung der Variablen „Pneumonie – keine Pneumonie“ (8% zu 92%) bei vorhandenem Trend kein Signifikanzniveau erreicht.

2.4. Alter versus Impfstatus und Komplikationen

Es besteht ein Trend, dass unter den Erkrankten die Geimpften älter sind als die Ungeimpften. Allerdings ist der Unterschied im U-Test von Mann und Whitney nicht signifikant ($p=0.058$).

Ferner findet sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Komplikationen (insgesamt) und dem Alter ($p=0.10$) sowie dem Auftreten von Pneumonie bzw. Otitis und dem Alter ($p=0.17$, bzw. $p=0.67$).

3. Impfwirksamkeit

3.1. Impfwirksamkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter

Im Abschnitt D1.4 „Impfstatus“ der Rohdatenauswertung wurde dargestellt, dass 18,7% der Erkrankten gegen Masern geimpft waren. Diese Zahl für sich genommen, lässt ohne Kenntnis der Impfquoten der Grundbevölkerung noch keinerlei Interpretationen zu. Sie muss erst in Relation zur Durchimpfungsquote der Bevölkerung gesetzt werden. Das staatliche Gesundheitsamt Ansbach und das Bayerische Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung haben uns freundlicherweise die Daten über vorliegende Masernimpfungen bei den Einschuluntersuchungen, bzw. den Schuluntersuchungen der 5. Klassen zur Verfügung gestellt.

Tab. 6 zeigt die Daten der Einschuluntersuchung.

Einschul-Untersuchung				Stadt und Landkreis Ansbach			
Schuljahr	untersuchte Kinder	Impfstatus bekannt	Impfstat. bekannt (%)	geimpft	geimpft (%)	ungeimpft	ungeimpft (%)
'83/84	2271	1747	76,93%	764	43,73%	983	56,27%
'84/85	2045	1871	91,49%	1014	54,20%	857	45,80%
'85/86	1958	1810	92,44%	1226	67,73%	584	32,27%
'86/87	2022	1903	94,11%	1272	66,84%	631	33,16%
'87/88	2204	2027	91,97%	1471	72,57%	556	27,43%
'88/89	2181	2020	92,62%	1500	74,26%	520	25,74%
'89/90	2285	2076	90,85%	1530	73,70%	546	26,30%
'90/91	2313	2081	89,97%	1656	79,58%	425	20,42%
'91/92	2306	2089	90,59%	1748	83,68%	341	16,32%
'92/93	2364	2147	90,82%	1823	84,91%	324	15,09%
'93/94	2518	2272	90,23%	2024	89,08%	248	10,92%
'94/95	2733	2506	91,69%	2240	89,39%	266	10,61%
'95/96	keine Angaben						
'96/97	2681	2438	90,94%	2273	93,23%	165	6,77%
ab '97/98	keine Angaben						

Tab. 6 Daten zur Masern-Impfquote aufgrund der Einschuluntersuchung aller Kinder im Landkreis und der Stadt Ansbach durch das Gesundheitsamt

Bei der Untersuchung wurden die Eltern gebeten, den Impfausweis vorzulegen. Die Angaben der Tabelle beziehen sich nur auf die Masernimpfung. Mit einer Erfassungsquote über 90% sind die Daten sehr zuverlässig.

Zwar sind die Impfquoten nach Schuljahrgang, nicht nach Altersjahrgang erfasst, dennoch ergibt sich eine gute Näherung an die tatsächlichen Impfquoten zum Zeitpunkt der Epidemie, da im Schulalter kaum mehr Impflücken geschlossen werden, wie auch die Auswertung der vorliegenden Studie zeigt (**Tab. 2**).

Die Rohdaten aus den Schuluntersuchungen in den 5. Klassen zeigt **Tab. 7**.

Schul-Untersuchung der 5. Klassen, Stadt und Landkreis Ansbach							
Schul-jahr	unter-suchte Kinder	Impf-status bekannt	Impfstat. bekannt (%)	geimpft	geimpft (%)	unge-impft	unge-impft (%)
'83/84	1644	1253	76,22%	565	45,09%	688	54,91%
'84/85	1841	1509	81,97%	417	27,63%	1092	72,37%
'85/86	2061	1548	75,11%	657	42,44%	891	57,56%
'86/87	1949	1690	86,71%	604	35,74%	1086	64,26%
'87/88	2075	1678	80,87%	709	42,25%	969	57,75%
'88/89	2108	1642	77,89%	807	49,15%	835	50,85%
'89/90	2077	1743	83,92%	1033	59,27%	710	40,73%
'90/91	2272	1804	79,40%	1213	67,24%	591	32,76%
'91/92	2350	1874	79,74%	1315	70,17%	559	29,83%
'92/93	2308	1795	77,77%	1314	73,20%	481	26,80%
'93/94	2637	2159	81,87%	1669	77,30%	490	22,70%
'94/95	2474	1697	68,59%	1384	81,56%	313	18,44%
'95/96	2577	1863	72,29%	1481	79,50%	382	20,50%
'96/97	k.A.	1965	k.A..	1794	91,30%	171	8,70%
'97/98	keine Angaben						
'98/99	keine Angaben						

Tab. 7 Daten zur Masern-Impfquote aufgrund der Schuluntersuchung aller Kinder der 5. Klassen im Landkreis und der Stadt Ansbach durch das Gesundheitsamt.

Bei der Untersuchung war der Impfausweis vorzulegen. Die Angaben der Tabelle beziehen sich nur auf die Masernimpfung. Mit einer Erfassungsquote von ca. 80% sind die Daten zuverlässig.

Die Daten der Einschuluntersuchung des jeweiligen Jahres wurden den zu diesem Zeitpunkt 6jährigen der Erkranktengruppe zugeordnet.

Liegen zu einem Erkrankten-Jahrgang bereits Schuluntersuchungen aus der 5. Klasse vor, so wurden die Impfdaten aus dieser übernommen.

Die hieraus gebildeten und in der Studie verwendeten Werte bzw. Schätzungen für die Impfquote in der jeweiligen Altersklasse zum Zeitpunkt der Epidemie zeigt **Abb. 15**.

Alter	Impfquote
1 Jahr	geschätzt 90,0%
2 Jahre	93,2%
3 Jahre	geschätzt 90,0%
4 Jahre	89,4%
5 Jahre	89,1%
6 Jahre	85,0%
7 Jahre	83,7%
8 Jahre	79,6%
9 Jahre	73,7%
10 Jahre	74,3%
11 Jahre	72,6%
12 Jahre	66,8%
13 Jahre	67,7%
14 Jahre	54,2%
15 Jahre	43,7%
16 Jahre	35,7%
17 Jahre	42,4%
18 Jahre	27,6%

Abb. 15 Masernimpfquote der Bevölkerung des Studiengebiets zum Zeitpunkt der Masernepidemie, in Anlehnung an die Schuluntersuchungen

Die Werte für die Kohorten 1 Jahr und 3 Jahre wurden konservativ auf 90% geschätzt.

Vergleicht man nun die Impfquoten in der Gruppe der Erkrankten mit denen in der Grundbevölkerung, so ist bei wirksamer Impfung zu erwarten, dass die Impfquote in der Erkranktengruppe niedriger liegt. Identische Werte, also gleicher Impfstatus in der Gruppe der Erkrankten wie in derjenigen der Bevölkerung, würden bedeuten, dass keine Impfwirksamkeit vorläge.

Den Vergleich beider Impfquoten nach dem Alter zeigt **Abb. 16**.

Der Höhenabstand zwischen beiden Kurven ist ein, wenn auch nicht proportionales Maß für die Impfwirksamkeit. Die Grafik zeigt, dass bereits ab einem Alter von ca. 12 Jahren die Impfwirksamkeit geringer wird und bei den Erkrankten über 16 Jahren kaum eine Impfwirksamkeit mehr nachweisbar ist.

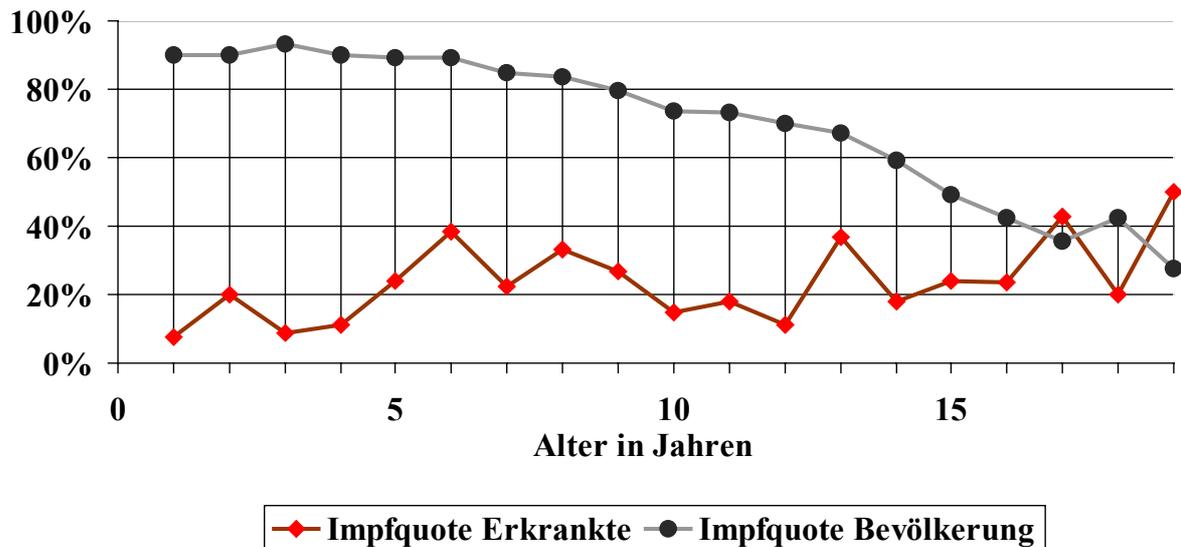


Abb. 16 Impfquote in der Bevölkerung vs. Impfquote in der Gruppe der Erkrankten zur Abschätzung des Impfeffekts

Der (Höhen-)Abstand zwischen beiden Kurven ist ein abschätzendes Maß für den Impfeffekt. Ist er groß, wie in den ersten 4 Jahren, so sieht man einen deutlichen Impfeffekt. Nähern sich beide Kurven an, wie hier ab 15 Jahren, so unterscheidet sich die Impfquote in der Erkranktengruppe nicht mehr von der der Bevölkerung. Damit ist kein Impfeffekt mehr gegeben.

Anhand der Bevölkerungsdaten des Landkreises und der Stadt Ansbach und der Erkrankungsdaten aus der vorliegenden Studie lässt sich das *Relative* (Erkrankungs-)Risiko (RR) eines Geimpften im Vergleich zum Nichtgeimpften berechnen (vgl. C2.3, Gl. 9)

Die Impfwirksamkeit lässt sich als: $\text{Impfwirksamkeit} = 1 - \text{RR}$ ausdrücken (C2.3, Gl. 3).

Die Berechnungen nach Altersklassen zeigt **Abb. 17**.

Impfschutz eines Geimpften

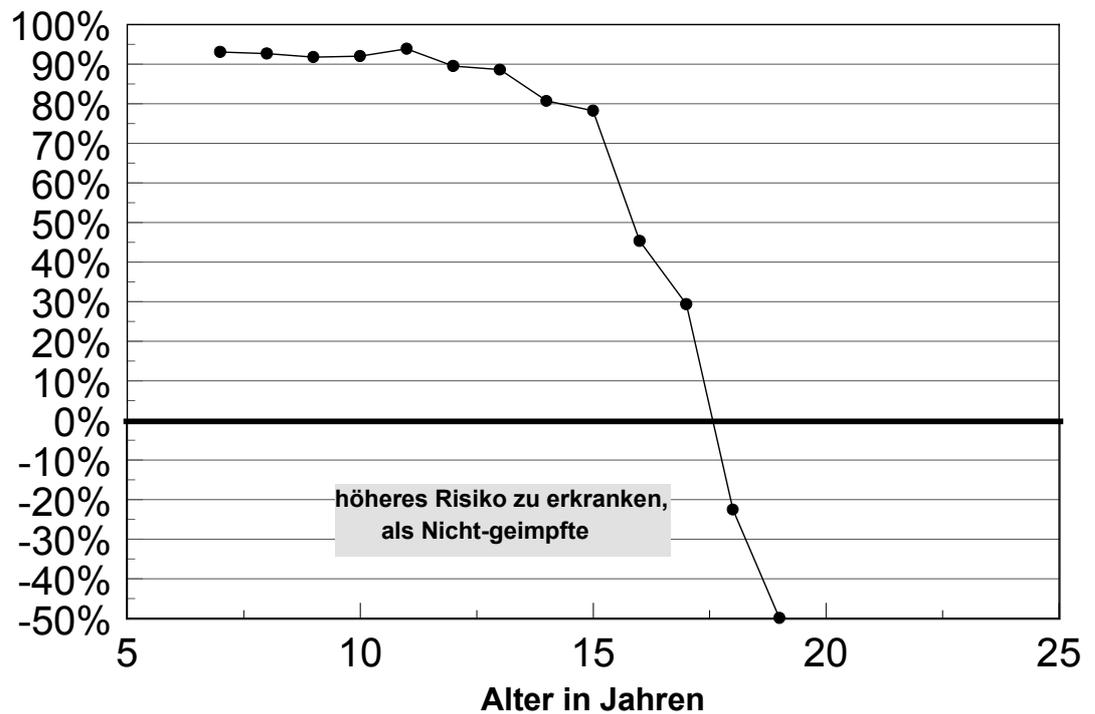


Abb. 17: Impfschutz der Geimpften nach Altersklassen.

Der Impfschutz ist in %-Werten angegeben. Man sieht im Alter bis 13 Jahren einen guten Impfschutz von 90 bis 95%. Bei den über 15-jährigen fällt der Schutz rapide ab bis hin zu negativen Werten im Sinne eines „perversen“ Impfeffekts. Diese Befunde sind aber nicht zwingend als Nachlassen der Impfwirksamkeit mit der Zeit anzusehen, da nicht alle Patienten im gleichen Alter geimpft wurden.

3.2. Anteil der Masern-suszeptiblen Kinder in der Bevölkerung

Nimmt man die Werte der Impfquoten und der Impfeffektivität nach Altersklassen aus der Studie, so lässt sich (unter Vernachlässigung von Vorerkrankungen) der Anteil der suszeptiblen Kinder (OS) in der Bevölkerung berechnen (**Tab. 8**).

Alter	(Jahre)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Impfquote	(VQ)	90,0%	93,2%	90,0%	89,4%	89,1%	85,0%	83,7%	79,6%	73,7%	74,3%	72,6%	66,8%	67,7%
Impfeffektiv.	(VE)	99,5%	98,5%	99,1%	98,9%	97,6%	94,8%	95,9%	94,4%	91,9%	95,0%	93,7%	95,6%	83,4%
ohne Schutz	(OS)	10,5%	8,3%	10,9%	11,7%	13,3%	20,2%	20,4%	26,0%	34,4%	30,7%	33,7%	37,6%	48,9%

Tab. 8: Anteil der Kinder ohne effektiven Masern-Impfschutz, aufgeschlüsselt nach dem Alter

Die Berechnungen wurden nur bis zum Alter von 13 Jahren durchgeführt, da Verzerrungen bei den älteren Kindern und Jugendlichen durch natürliche Immunisierung durch Vorerkrankungen wahrscheinlicher werden.

Bis zu einem Alter von ca. 4 Jahren werden knapp ausreichende Immunisierungsquoten erreicht. Ab 4 Jahren steigt der Anteil der Suszeptiblen jedoch rasch auf 30-50% an.

3.3. Impfwirksamkeit in Abhängigkeit von der Zeit seit der Impfung

Will man jedoch genauere Aussagen über primäres und sekundäres Impfversagen machen, so ist die Berechnung der Impfwirksamkeit in Abhängigkeit vom Lebensalter nur dann zu verwenden, wenn die gesamte Population im selben Alter geimpft wird. Ist die nicht der Fall, so muss die Impfwirksamkeit in Abhängigkeit von der Zeit seit der Impfung berechnet werden.

Die Differenz zwischen der Impfwirksamkeit im ersten Jahr und 100% ergibt das primäre Versagen der Impfung (Impfschutz tritt nach Impfung überhaupt nicht ein). Eine weitere Zunahme dieser Differenz in den Folgejahren resultiert aus dem sekundären Impfversagen (Impfschutz geht mit der Zeit verloren).

Um einen Überblick über den Impfzeitpunkt der trotz Impfung Erkrankten zu schaffen, ist in der Berechnungstabelle **Tab. 9** die zweidimensionale Einteilung Lebensalter / Jahre seit Impfung der betroffenen Personen dargestellt.

		Impfabstand in Jahren																					
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Summe
Alter	0																						0
	1	1																					1
	2	2	1																				3
	3	1	1																				2
	4			1	1																		2
	5				2	2																	4
	6	2				1																	3
	7				1	1	2	2															6
	8			1					4														5
	9	1		1						3													5
	10									1	2												3
	11									1	1												3
	12											1											1
	13				1							1	2	1									5
	14										1	1	1	2									5
	15												1	3									4
	16														2	1							3
	17													1		1	2						4
	18																1						1
	19																	1					1
	20																						0
Sum		7	2	3	5	4	2	2	4	5	3	2	5	3	6	2	2	3	1	0	0	0	61

Tab. 9: Alter bei Erkrankung und Jahre seit der Impfung

n = 61 geimpfte Patienten mit bekanntem Impfzeitpunkt

In den Zellen sind die Anzahl der betroffenen Personen eingetragen. Die rechte Spalte zeigt die Summe der Zeilen, d.h. die Anzahl der Erkrankten einer Altersklasse. Die unterste Zeile zeigt die Summe der Spalten, d.h. die Anzahl der Erkrankten, bei denen die Impfung gleichlange zurückliegt. Aus der Tabelle kann man ersehen, zu welchem Zeitpunkt die Erkrankten geimpft wurden. Die grauen Felder sind logisch nicht möglich, da der Impfzeitpunkt vor der Geburt liegen müsste.

Es wird ersichtlich, dass zwar die meisten Patienten im zweiten und dritten Lebensjahr geimpft wurden, aber eine nicht unerhebliche Anzahl auch später.

Um schließlich die Impfeffektivität in Abhängigkeit von der Zeit, die seit der Impfung vergangen ist zu bestimmen, wird mittels Gleichung 13 (S.27) eine Berechnung durchgeführt, wobei der Wert jeder Zelle der **Tab. 9** mit dem Lebensalter-

spezifischem Faktor $\frac{1}{1 - VQ_i} \cdot \frac{b_i}{VQ_i}$ aus der Gleichung 13 multipliziert wird.

Die Berechnung für die Patienten mit bekanntem Impfzeitpunkt zeigt die **Tab. 10**.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
Alter	1	0	0																				
	2	0,01	0	0																			
	3	0,01	0,01	0	0																		
	4	0	0	0,01	0,01	0																	
	5	0	0	0	0,01	0,01	0																
	6	0,04	0	0	0	0,02	0	0															
	7	0	0	0	0,01	0,01	0,01	0,01	0														
	8	0	0	0,03	0	0	0	0	0,1	0													
	9	0,02	0	0,02	0	0	0	0	0	0,06	0												
	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0,02	0,03	0											
	11	0	0	0	0	0	0	0	0	0,02	0,02	0	0,02										
	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,02	0									
	13	0	0	0	0,06	0	0	0	0	0	0	0,06	0,11	0,06	0								
	14	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,04	0,04	0,04	0,08	0							
	15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,09	0,26	0	0							
	16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,28	0,14	0						
	17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,11	0	0,11	0,23	0				
	18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,65	0	0			
	19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,61	0	0		
	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Sum																							
RR	0,08	0,01	0,05	0,08	0,04	0,01	0,01	0,1	0,1	0,06	0,1	0,2	0,18	0,45	0,28	0,25	0,88	0,61	0	0	0	0	

Tab. 10: Berechnung der Impfeffektivität der Patienten mit bekanntem Impfzeitpunkt

Hier sind die Rohdaten aus Tab. 9 mittels Gleichung 13 verrechnet. Allerdings muss hierzu noch das Impfversagen der Patienten ohne bekanntem Impfzeitpunkt addiert werden (s.u.).
(RR: Relatives Risiko)

Diese Formel verlangt, um gültig zu sein, allerdings die Schätzung des Impfzeitpunktes bei geimpften Patienten, bei denen dieser nicht bekannt ist, da alle geimpften Patienten erfasst werden müssen. Das jeweilige Impfalter der Studienpatienten mit bekanntem Impfzeitpunkt und die daraus abgeleitete Schätzung für diejenigen ohne festgehaltenes Impfdatum wurden im Methodenteil dargelegt (**Tab. 2**).

Die **Tab. 11** und **Tab. 12** zeigen die Daten für die Schätzungen und die Berechnungen analog **Tab. 9** und **Tab. 10**.

Alter	Impfabstand (geschätzt)																	Summe	
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		17
0	0																		0
1	0,977	0,023																	1
2	0,157	0,824	0,02																1
3	0	0	0	0															0
4	0	0	0	0	0														0
5	0,07	0,07	0,07	0,281	1,474	0,035													2
6	0,068	0,068	0,068	0,068	0,271	1,424	0,034												2
7	0,017	0,033	0,033	0,033	0,033	0,133	0,7	0,017											1
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0										0
9	0,008	0,016	0,016	0,033	0,033	0,033	0,033	0,13	0,683	0,016									1
10	0,008	0,008	0,016	0,016	0,032	0,032	0,032	0,032	0,129	0,677	0,016								1
11	0,004	0,008	0,008	0,016	0,016	0,032	0,032	0,032	0,032	0,129	0,675	0,016							1
12	0,008	0,008	0,016	0,016	0,032	0,032	0,064	0,064	0,064	0,064	0,256	1,344	0,032						2
13	0,008	0,008	0,008	0,016	0,016	0,032	0,032	0,064	0,064	0,064	0,064	0,255	1,339	0,032					2
14	0,004	0,004	0,004	0,004	0,008	0,008	0,016	0,016	0,032	0,032	0,032	0,032	0,127	0,667	0,016				1
15	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,008	0,008	0,016	0,016	0,032	0,032	0,032	0,032	0,126	0,664	0,016			1
16	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,004	0,008	0,008	0,016	0,016	0,031	0,031	0,031	0,031	0,126	0,661	0,016		1
17	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,016	0,031	0,031	0,063	0,063	0,125	0,125	0,125	0,125	0,502	2,635	0,06	4
18																			0
19																			0
20																			0
Summ	1,352	1,094	0,283	0,506	1,938	1,788	0,974	0,41	1,067	1,092	1,168	1,835	1,686	0,982	0,931	1,179	2,651	0,06	21

Tab. 11: Geschätzte Zeit seit Impfung bei den Patienten mit unbekanntem Impfdatum (Erläuterungen siehe Tab. 9)

Alter	Impfabstand (geschätzt)																	Summ		
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16		17	
0	0																			
1	0,0043	0,0001																		0
2	0,0007	0,0037	9E-05																	0
3	0	0	0	0																0
4	0	0	0	0	0															0
5	0,0005	0,0005	0,0005	0,0018	0,0095	0,0002														0,01
6	0,0015	0,0015	0,0015	0,0015	0,006	0,0316	0,0008													0,04
7	0,0001	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0009	0,0049	0,0001												0,01
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0											0
9	0,0002	0,0003	0,0003	0,0006	0,0006	0,0006	0,0006	0,0024	0,0128	0,0003										0,02
10	0,0001	0,0001	0,0003	0,0003	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0021	0,0108	0,0003									0,02
11	9E-05	0,0002	0,0002	0,0004	0,0004	0,0008	0,0008	0,0008	0,0008	0,003	0,0159	0,0004								0,02
12	0,0002	0,0002	0,0003	0,0003	0,0006	0,0006	0,0013	0,0013	0,0013	0,0013	0,0052	0,0273	0,0006							0,04
13	0,0005	0,0005	0,0005	0,0009	0,0009	0,0018	0,0018	0,0037	0,0037	0,0037	0,0037	0,0146	0,0767	0,0018						0,11
14	0,0002	0,0002	0,0002	0,0002	0,0003	0,0003	0,0006	0,0006	0,0012	0,0012	0,0012	0,0012	0,0049	0,0255	0,0006					0,04
15	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003	0,0003	0,0007	0,0007	0,0014	0,0014	0,0027	0,0027	0,0027	0,0027	0,0108	0,0567	0,0014				0,09
16	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0005	0,0011	0,0011	0,0022	0,0022	0,0044	0,0044	0,0044	0,0044	0,0174	0,0915	0,0022			0,14
17	0,0018	0,0018	0,0018	0,0018	0,0018	0,0018	0,0018	0,0035	0,0035	0,0071	0,0071	0,0142	0,0142	0,0142	0,0142	0,0567	0,2978	0,007		0,45
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
RR	0,0109	0,0101	0,0066	0,0088	0,0218	0,0404	0,0148	0,0154	0,0289	0,0323	0,0404	0,0647	0,1034	0,0567	0,0889	0,1496	0,3	0,007		1

Tab. 12: Berechnung des Impfversagens bei Patienten mit unbekanntem Impfdatum
Erläuterungen siehe Tab. 10 und Tab. 11.

Um schließlich das Impfversagen und damit auch die Impfeffektivität endgültig zu berechnen müssen die Relativen Risiken (RR) der **Tab. 10** und **Tab. 12** für die jeweiligen Klassen des Impfabstandes addiert werden.

Die resultierenden Werte zeigt **Tab. 13**.

Impfab- stand / Jahre	1. RR	2. RR	ges. RR	ges. VE	Ges. VE/%
0	0,011	0,082	0,093	0,907	90,7
1	0,010	0,010	0,020	0,980	98,0
2	0,007	0,052	0,058	0,942	94,2
3	0,009	0,085	0,093	0,907	90,7
4	0,022	0,042	0,064	0,936	93,6
5	0,040	0,014	0,054	0,946	94,6
6	0,015	0,014	0,029	0,971	97,1
7	0,015	0,103	0,118	0,882	88,2
8	0,029	0,096	0,125	0,875	87,5
9	0,032	0,055	0,088	0,912	91,2
10	0,040	0,096	0,136	0,864	86,4
11	0,065	0,197	0,262	0,738	73,8
12	0,103	0,181	0,284	0,716	71,6
13	0,057	0,446	0,503	0,497	49,7
14	0,089	0,277	0,366	0,634	63,4
15	0,150	0,251	0,401	0,599	59,9
16	0,300	0,881	1,181	-0,181	-18,1
17	0,007	0,609	0,616	0,384	38,4

Tab. 13: Berechnung der Gesamt-Impfeffektivität in Abhängigkeit von der Zeit seit der Impfung

Die erste Spalte zeigt die Zeit seit der Impfung in Jahren. Die zweite und dritte Spalte (1. RR und 2. RR; Ergebnisse der Berechnungen aus Tab. 10 und Tab. 12) werden zur vierten Spalte (ges. RR) addiert. Die zweite und dritte Spalte sind getrennt aufgeführt um den Anteil der Schätzungen des Impfzeitpunktes (3. Spalte) direkt ablesen zu können. Von Relevanz ist jedoch nur die Summe, also die vierte Spalte. Die Zahlen sind in der Tabelle zur Übersichtlichkeit auf 3 Stellen gerundet.

ges. RR: Relatives Risiko, gleichzusetzen mit Impfversagerquote

ges. VE: Impfeffektivität ($VE = 1 - RR$)

ges. VE/%: Impfeffektivität in Prozent

Die graphische Darstellung der Ergebnisse und damit die Impfeffektivität, abhängig von der Zeit, die seit der Impfung vergangen ist, zeigt **Abb. 18**.

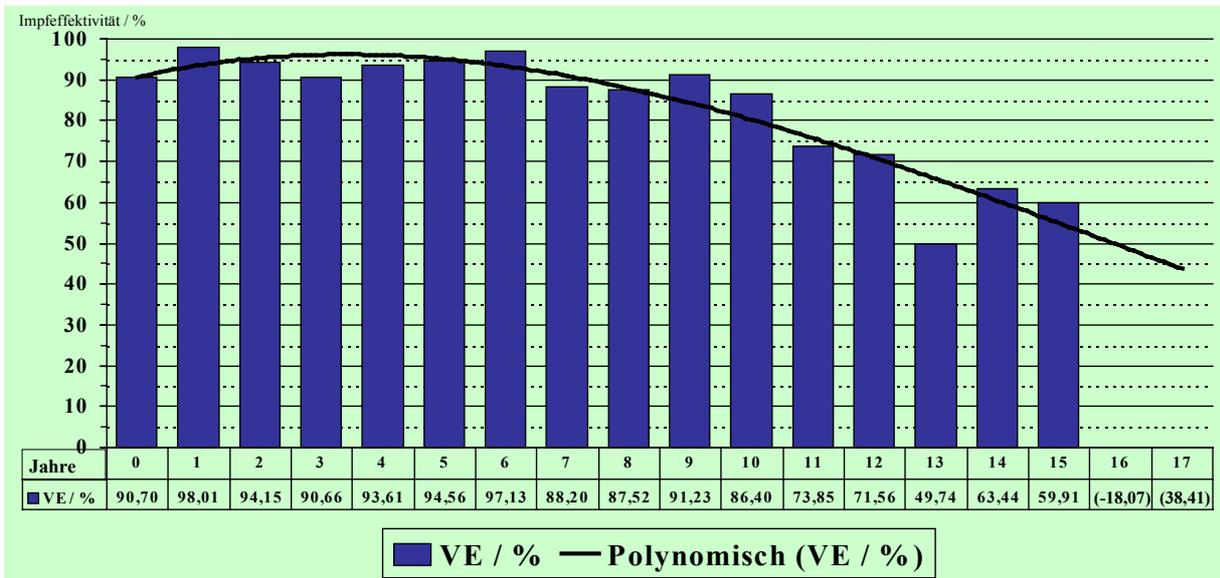


Abb. 18: Die Impfeffektivität (VE) in Abhängigkeit der Zeit seit der Impfung

Das Histogramm bildet die berechneten Werte für die Impfeffektivität ab, wie sie in der Datentabelle aufgeführt sind. Die Linie stellt eine Trendkurve durch polynomische Annäherung (3. Grad) dar.

Die Werte zu 16 bzw. 17 Jahren sind nur in Klammern angegeben, da die Fallzahlen hier für zuverlässige Berechnungen zu klein sind.

3.4. Primäres Impfversagen

Das allgemeine Impfversagen setzt sich aus dem sog. „primären“ und dem „sekundärem Impfversagen“ zusammen (s.o.). In den ersten Jahren ist das Erkranken trotz Impfung praktisch ganz dem primären Impfversagen zuzuschreiben. Geht mit der Zeit der Impfschutz verloren, spricht man von sekundärem Impfversagen.

Anhand der aufgeführten Ergebnisse kann das primäre Impfversagen auf 6% geschätzt werden, da die Impfwirksamkeit in den ersten sieben Jahren recht konstant bei 94% liegt.

3.5. Sekundäres Impfversagen

Die Abnahme der Impfwirksamkeit in den Folgejahren geht zu Lasten des sekundären Impfversagens. Den Anteil des primären und sekundären Impfversagens am Gesamtimpfversagen zeigt **Abb. 19**.

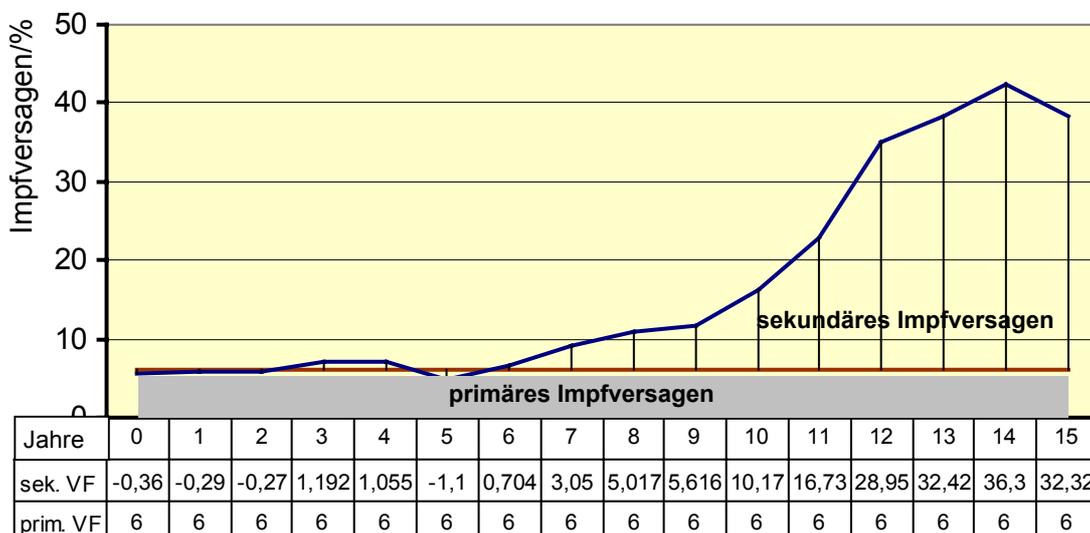


Abb. 19: Anteile des primären und sekundären Impfversagens

Die Abbildung zeigt das Impfversagen (VF=1-VE) nach Jahren seit der Impfung in Prozent. Grau unterlegt ist der Anteil des primären Impfversagens, das mit konstant 6% angenommen wird. Was darüber liegt, ist dem sekundären Impfversagen zuzurechnen. Voraussetzung für diese Abschätzung ist, dass das primäre Impfversagen von den End-70er Jahren bis anfang der 90er Jahre konstant geblieben ist.

Es wurde das Rollende Mittel zur Kurvenglättung verwendet.

Will man allein das sekundäre Impfversagen, also das Nachlassen des Impfschutzes betrachten, so muss das primäre Impfversagen herausgerechnet werden, indem

man mit dem Faktor $\frac{1}{1 - prim.VF}$ multipliziert, in diesem Fall also $\frac{1}{0,94} \approx 1,0638$.

Die **Abb. 20** zeigt als Ergebnis dieser Berechnung die aus den Studiendaten ermittelten Quoten, mit denen eine anfänglich wirksame Masernimpfung nach der entsprechenden Zahl von Jahren den Schutz verloren hat.

Berechnet man die durchschnittliche Quote des sekundären Impfversagens (was wenig sinnvoll erscheint und nur Vergleichszwecken dient), so erhält man unter Berücksichtigung der unterschiedlich stark besetzten Impfabstandsklassen eine Rate von durchschnittlich ca. 12%.

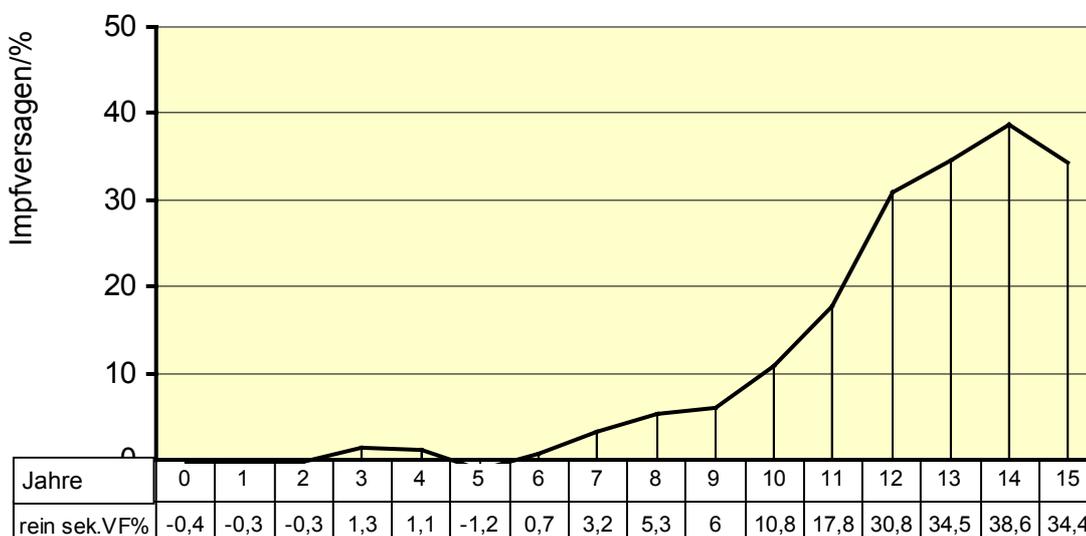


Abb. 20: Sekundäres Impfversagen der Masernimpfung nach Jahren

Die Abbildung zeigt das rein sekundäre Impfversagen, wie es unterteilt nach Jahren seit der Impfung bei den Patienten der Studie aufgetreten ist. Die etwas höheren Zahlen im Vergleich zur **Abb. 19** erklären sich durch das Herausrechnen des primären Impfversagens (siehe Text). Es wurde das Rollende Mittel verwendet.

3.6. Die zeitliche Abnahme der Impfwirkung

Nach oben genannten Berechnungen verliert die Impfung innerhalb von ca. 14 Jahren ein Drittel Ihrer Wirksamkeit. Daraus ergäbe sich nach dem Zerfallsgesetz eine Halbwertszeit der Impfwirksamkeit von 24 (23,9) Jahren. Da der Kurvenver-

lauf jedoch nicht dem eines Zerfalls entspricht, ist die Angabe einer Halbwertszeit nicht ausreichend valide.

E Diskussion

1. Studiendesign

In der Epidemiologie ist das Studiendesign oft ein Kompromiss zwischen wissenschaftlicher Güte und praktischer Durchführbarkeit. So mussten auch in der vorliegenden Studie derartige Zugeständnisse gemacht werden.

1.1. Retrospektive Datenerhebung über Arztpraxen

Die Datenerhebung erfolgte retrospektiv, also nachdem die Patienten erkrankt waren. Ein prospektives Vorgehen war nicht möglich, da die Epidemie schon voll im Gange war, als sie gemeldet wurde. Prospektive Datenerhebungen von Epidemien erforderten einen hohen logistischen und finanziellen Aufwand: Studiendesigns müssten fertig entwickelt, ein epidemiologisch erfahrenes Team jederzeit einsatzbereit und ein schnell und zuverlässig funktionierendes Meldesystem installiert sein. Diese staatlich zu organisierenden Voraussetzungen sind in einigen Angelsächsischen Ländern vorhanden, in Deutschland waren sie seinerzeit jedoch noch nicht verfügbar.

Dass die Datenerfassung retrospektiv erfolgte, war aus o.g. Gründen nicht zu umgehen, begründet aber auch keine wesentlichen Qualitätseinschränkungen.

1.2. Weg der Datenerhebung

Nach dem Bekanntwerden der Epidemie stellte sich die Frage, wie man Zugang zu den Daten der Erkrankten erhalten könnte, da kein Melderegister existiert. Alle einzelnen Haushalte zu befragen, war wegen des Aufwandes ausgeschlossen. Die Erwägung, die Erfassung über die Schulen durchzuführen, wurde fallengelassen, da auch hier der Aufwand bei genauer Beachtung der Datenschutzbestimmungen – die Eltern aller Schüler müssten vor der Befragung ihre schriftliche Einverständnis geben – zu groß gewesen wäre.

Der gewählte Weg, die niedergelassenen Ärzte zu befragen, bot den Vorteil, sehr viele Patienten zu erfassen, deren Daten zudem anonymisiert aufgenommen werden konnten, so dass der Datenschutz gewahrt blieb, ohne dass die einzelnen El-

tern/Patienten explizit zustimmen mussten. Zudem schien dieses Vorgehen ein geeigneter Weg zu sein, eine als repräsentativ geltende Stichprobe zu erhalten, die im Gegensatz zu Schul- und Kindergartenuntersuchungen keine Selektion, z.B. bezüglich des Alters, beinhaltet. Zudem mussten ohnehin die behandelnden Ärzte zur Diagnosestellung, Komplikationen u.ä. befragt werden, da hierüber Eltern nur sehr unsichere Angaben machen können.

Bei der Datenerhebung zeigte sich, dass in einigen Praxen über die neuen Praxis-EDV-Systeme mittels der Diagnose-Suchfunktion die Totalerfassung der Masernpatienten gelang. In anderen Praxen, die noch keine EDV-Systeme hatten, mussten die Patienten einzeln, gestützt durch das Erinnerungsvermögen der Behandler, herausgesucht werden.

Für die Zukunft wird der Einzug der EDV in die Arztpraxen einen großen Fortschritt bei der Durchführung epidemiologischer Studien mit sich bringen.

1.3. Warum keine Kohorten- oder Case-Control-Studie?

Bei Untersuchungen von abgelaufenen Epidemien gibt es die Möglichkeit, das Design einer Kohortenstudie, Case-Control-Studie oder der sog. „case-exposure“-Methode zu verwenden (Orenstein et al., 1988). Letzterer Methode wurde der Vorzug gegeben, da so die meisten Erkrankungsfälle bei vertretbarem Aufwand rekrutiert werden können, selbst wenn die Inzidenz relativ gering ist. Das Kohortendesign erfordert die Untersuchung der gesamten, gesunden wie erkrankten Population, weshalb man sich in der Regel auf eine eng umschriebene, überschaubare Population, die eine hohe Erkrankungsinzidenz aufweisen sollte, beschränken muss, z.B. eine Masernepidemie an einer Schule. Das Anlegen einer „matched“ Case-Control-Gruppe in der vorliegenden Untersuchung erschien angesichts der Fragestellung als nicht geeignet, da sie sich im offenen Feld bewegt und sich zur Auswertung von Besonderheiten in Altersstruktur und Geschlechtsverhältnis der Gruppe der Erkrankten kaum eine geeignete, neutrale Vergleichsgruppe bilden lässt. Darüber hinaus ist die Population von Kindern und vor allem Jugendlichen, die eine Arztpraxis konsultieren, z.B. bezüglich des Altersspektrums nicht unbedingt als repräsentativ anzusehen. Hier sind Vergleiche mit Daten über die allgemeine Bevölkerung viel aussagekräftiger.

Die Auswertung von klinischer Symptomatik, Komplikationen und Behandlung erfolgt per se unabhängig von einer Kontrollgruppe.

Ein Nachteil bei dem vorliegenden Design ist, dass sich bei der Berechnung der Impfeffektivität keine gesicherten Konfidenzintervalle angeben lassen.

1.4. Zuverlässigkeit der Daten/Diagnosekriterien

Da die Daten retrospektiv, nach Abschluss der Behandlung, bei den Ärzten erhoben wurden, musste auf die vorhandene Dokumentation in den Krankenblättern zurückgegriffen werden. Diese ist jedoch – wie sich herausstellte – im Bereich der niedergelassenen Ärzte oft eher spärlich, vor allem was die „übliche“, krankheitstypische klinische Symptomatik betrifft. So sind möglicherweise nicht alle in der Studie aufgeführten Definitionskriterien für Masern oder Komplikationen schriftlich festgehalten.

Fehldiagnosen könnten sich vor allem bei den Berechnungen zur Impfwirksamkeit nachteilig auswirken. Wie oben ausgeführt, ergaben die serologischen Stichproben jedoch in keinem Fall eine Masern-Fehldiagnose.

Die Daten zu Geschlecht, Geburtsdaten, Erkrankungsbeginn und Impfstatus sind als zuverlässig einzuschätzen.

Die Daten zu Grunderkrankungen sind eher als informativ anzusehen und dienen als Kontrolle, um mögliche verdeckte Einflussgrößen, z.B. bezüglich der Komplikationsrate, zu erkennen.

2. Studienergebnisse

Wie bei anderen epidemiologischen Untersuchungen ist auch bei dieser Studie eine intensive Diskussion der Ergebnisse notwendig. Schließlich sind bei Feldstudien vielfältige Einflussgrößen vorhanden, die nur teilweise offen erkennbar sind.

2.1. Zeitlicher Verlauf

Betrachtet man den zeitlichen Verlauf (**Abb. 3**) so sieht man den Gipfel der Epidemie im Winterhalbjahr, wie es für Masern typisch ist (ANDERSON, 1991). Bemerkenswert ist das schnelle Abflauen der Epidemie Ende April, was sich jedoch ebenfalls mit den Erfahrungen früherer Masernepidemien deckt.

Vor August '92 und nach Mai '93 waren praktisch keine Masernfälle mehr zu verzeichnen, so dass von einem zeitlich begrenzten epidemischen Ausbruch von Masern gesprochen werden kann.

2.2. Geschlechtsverteilung

Die Studie erbrachte eine hochsignifikante Überrepräsentanz von weiblichen Erkrankten.

Erklärungsmöglichkeiten wären hier, dass z.B. das Epidemievirus bevorzugt das weibliche Geschlecht befällt. Dies ist bisher in der Literatur so nicht beschrieben worden (MASON et al., 1993).

Dass Mädchen im Raum Ansbach im Vergleich zu Jungen seltener geimpft worden wären, wird durch die Schuluntersuchungen widerlegt (**Tab. 6** und **Tab. 7**). Auch kann nicht ein erhöhtes, primäres und/oder sekundäres Impfversagen bei Mädchen für die Mädchenwendigkeit der Epidemie verantwortlich gemacht werden, da dies durch die Korrelationsuntersuchungen widerlegt wird (Korrelation „Geschlecht – Impfstatus“).

Für die Erklärungsmöglichkeit, dass Eltern mit an Masern erkrankten Mädchen eher zum Arzt gehen, als mit Jungen, gibt es keine Hinweise.

Da die Mädchenwendigkeit der Epidemie das ganze Altersspektrum vom Kleinkindalter bis in die Adoleszenz konstant betrifft, ist ein geschlechtsspezifisch unterschiedliches Sozialverhalten mit deutlich abweichend intensiverem Kontaktverhalten (Babysitten, Betreuen kleinerer Kinder) zwar möglich, als Ursache allein aber wahrscheinlich nicht ausreichend.

Letztlich kann die Ursache der Überrepräsentanz von Mädchen unter den Erkrankten nicht geklärt werden.

2.3. Altersverteilung

Betrachtet man **Abb. 7** und **Abb. 8**, so sieht man ab dem Alter von 2 Jahren einen leichten, aber konstanten Anstieg der Erkrankungshäufigkeit, welche bei 13 bis 14 Jahren ein Maximum erreicht, um bei einem Alter von etwa 17 Jahren plötzlich abzubrechen.

2.3.1. Anstieg der Erkrankungen bis zum 14. Lebensjahr

Der leichte Anstieg der Erkrankungshäufigkeit zwischen 2 und 14 Jahren zeugt weniger von einem Nachlassen der Impfwirkung mit den Jahren, wie man auf den ersten Blick vermuten könnte. Man muss zuerst die in den unterschiedlichen Jahrgängen unterschiedlichen Durchimpfungsraten beachten. Sind weniger ältere Kinder geimpft, was in der Tat zutrifft, so sind auch höhere Erkrankungsrate in dieser Gruppe zu erwarten.

Man müsste sogar, legt man nur die Durchimpfungsquoten zugrunde, einen deutlich stärkeren Anstieg der Erkrankungsrate erwarten, denn die Zahl der (aufgrund fehlender oder erfolgloser Impfung) potenziell Suszeptiblen (PS) ist bei den 12-jährigen etwa doppelt so hoch wie bei den 7-jährigen. Dies zeigt die folgende Rechnung:

$$\text{PS-Quote} = 1 - \text{Impfquote} + \text{Impfversagerquote} \times \text{Impfquote}$$

$$\text{PSQ} = 1 - \text{VQ} + \text{VVQ} \times \text{VQ}$$

$$\text{7-jährige: PSQ} = 1 - 0.837 + (0.05 \times 0.837) = 0.205 = 20.5\%$$

$$\text{12-jährige: PSQ} = 1 - 0.668 + (0.1 \times 0.668) = 0.397 = 39.7\%$$

(Impfversagerquote in Abhängigkeit von der Altersgruppe, entnommen aus den Berechnungen zum relativen Erkrankungsrisiko, **Abb. 17**).

Nach dieser Rechnung würde man eine fast doppelt so hohe Erkrankungsrate bei den 12-jährigen im Vergleich zu den 7-jährigen erwarten. Tatsächlich liegt diese aber nur ca. 15% höher. Somit erkrankten die älteren Kinder sogar seltener, als zu erwarten wäre. So ergibt sich dass ein (potentiell) suszeptibler 7jähriger gegenüber einem solchen 12-jährigen ein ca. 1,7faches (1,68) Risiko hatte, während der Epidemie zu erkranken.

Da dieses Modell die Immunisierung von Personen durch früher durchgemachte Masernerkrankungen vernachlässigt (daher die Bezeichnung „potenziell suszeptibel“), wäre es naheliegend, die relativ geringe Erkrankungsrate älterer Kinder durch Vorerkrankungen zu erklären.

Doch weitere, hier nicht näher aufgeführte Berechnungen zeigen, dass die Vorerkrankungen an Masern für die Altersgruppe bis ca. 15 Jahre nicht als allein erklärender Faktor infrage kommen.

Letztlich ist festzustellen, dass auch unter Einbeziehung möglicher Vorerkrankungen 12jährige ein deutlich geringeres Risiko hatten zu erkranken als 7jährige.

Durch die relativ homogenen Kurvenverläufe lässt sich zumindest für die Altersspanne von 2 bis 15 Jahren vermuten, dass das Risiko für Suszeptible während einer Masernepidemie zu erkranken mit zunehmendem Alter deutlich abnahm.

2.3.2. Rückgang der Erkrankungen in der Adoleszenz

Der plötzliche Rückgang der Erkrankungshäufigkeit ab 17 Jahren könnte folgendermaßen erklärt werden:

1. Viele 18jährige besuchen nicht mehr die Schule, sondern absolvieren eine Lehre und kommen somit weniger in Kontakt mit ansteckenden Kindern.

Wäre dies die Ursache, wäre der Häufigkeitsknick aber etwa 1-2 Jahre früher zu erwarten, da sich schon mit ca. 15 Jahren der Wechsel des sozialen Arbeitsfeldes vollzieht.

2. Etwa 16 Jahre früher, also 1976/77 grassierte eine (letzte) große Masernepidemie, die praktisch alle damaligen Kinder, die älter als 1 Jahr waren einbezog, welche somit aufgrund der lebenslangen Immunität durch die jetzige Epidemie nicht betroffen sein sollten.

(Nachfragen bei alteingesessenen Hausärzten stützen letztere Vermutung, da diese von einer Epidemie genau in diesem Zeitraum berichten. Danach seien im Raum Ansbach kaum mehr Masern in epidemischer Häufung aufgetreten.)

2.4. Klinische Symptomatik

Im Fragebogen waren viele Fragen bezüglich der klinischen Symptomatik aufgeführt. Es zeigte sich jedoch bald, dass hier keine befriedigend valide und reliable Datenerfassung möglich war, da im ambulanten Bereich die Dokumentation der „normalen“, krankheitstypischen klinischen Symptomatik im allgemeinen sehr knapp gehalten ist. Da also nur unregelmäßig Angaben gemacht wurden, und die Zuverlässigkeit nicht genau überprüfbar ist (evtl. Beantwortung aus dem Gedäch-

nis heraus), wurde beschlossen, die Daten über die klinische Symptomatik komplett aus der Auswertung herauszunehmen.

2.5. Komplikationen

Die in der vorliegenden Studie gefundenen Komplikationsraten liegen im Rahmen der Ergebnisse aus anderen Studien (MASON et al., 1993; Atkinson et al., 1994; Atkinson et al., 1992; Clements, 1995). Die **Tab. 14** zeigt einen direkten Vergleich der jeweiligen Quoten.

Mason und Mitarbeiter (1993) untersuchten 440 Patienten, die während einer Masernepidemie in einem Kinderkrankenhaus im Bezirk Los Angeles gesehen wurden. Die Kriterien für die Diagnosestellung von Masern und Komplikationen sind praktisch identisch mit denen der vorliegenden Studie. Die recht hohen Komplikationsraten sind vermutlich auf eine Selektion zugunsten schwererer Masernfälle bei Patienten, die das Kinderkrankenhaus aufsuchten, zurückzuführen.

Die Studien von Atkinson (1992, 1994) und Clements (1995) geben keine Kriterien für Diagnosestellungen an. Atkinson fasst die Angaben zu allen Masernfällen der USA in den angegebenen Zeiträumen zusammen.

	Ansbach 1992/93	Mason Los Angeles 1990	Atkinson USA 73-92	Atkinson USA 1992	Clements Industrieländer
Gesamt	16.7%	k.A.	22%	27.8%	10%
Otitis	10.3%	62.7%	8%	13.6%	5%
Pneumonie	4.3%	36.4%	6%	8.5%	2.5%
Hämorrhagische Masern	1.2%	0.7%	k.A.	k.A.	k.A.
Enzephalitis	0.2%	0.0%	0.1%	0.1%	0.1%
Tod	0.2%	0.7%	0.25%	0.37%	k.A.
Hospitalisiert	1.2%	44.3%	20%	26.4%	k.A.

Tab. 14: Vergleich der Komplikationshäufigkeiten mit anderen Studien

k.A. : keine Angaben

Auffallend ist, dass die Hospitalisationsrate bei vergleichbarer Komplikationsrate in den USA etwa um das 20fache höher ist als im Studiengebiet Ansbach. Hier sind Unterschiede im Krankheitsmanagement anzunehmen.

Die bei einzelnen Patienten zusammen mit den Masern aufgetretenen Symptome wie Tonsillitis und Nephritis sind vermutlich Sekundärinfektionen zuzuordnen, welche bei Masern aufgrund der Immunsuppression häufig sind (Griffin, 1995), oder es sind von den Masern unabhängige koinzidierende Erkrankungen.

Bei der Auswertung der Komplikationen fand sich bei der Patientengruppe mit Grunderkrankungen keine Häufung von Komplikationen, die eine besondere Berücksichtigung nötig machten.

2.6. Korrelationen zwischen Impfstatus, Geschlecht und Komplikationen

Es fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem vorhandenem Impfstatus und dem Auftreten von Komplikationen. Tendenziell waren die Geimpften sogar stärker von Pneumonie und Otitis betroffen. Somit konnten Vermutungen, dass Masern milder ablaufen und weniger Komplikationen verursachen, wenn sie geimpfte Patienten betreffen, in dieser Studie nicht bestätigt werden.

Die Konstellation „geimpft + männlich + Pneumonie“ trat sogar signifikant häufig auf. Für einen Jungen stellt es einen Risikofaktor dar, an einer Pneumonie zu erkranken, wenn er trotz Impfung an Masern erkrankt. In weiteren Studien sollte dieses Ergebnis überprüft werden, da hierüber bisher noch nicht in der Literatur berichtet wurde.

2.7. Impfeffektivität

Der zentrale Punkt der Studie, nämlich die Berechnung der Impfeffektivität, bedarf einer besonders eingehenden Diskussion des mathematischen Berechnungsmodells und möglicher Störfaktoren sowie der Einordnung der Ergebnisse.

2.7.1. Mathematisches Berechnungsmodell

Unmittelbar aus den Rohdaten ist der Anteil der Erkrankten, die gegen Masern geimpft waren, zu ermitteln (D1.4). Der Anteil von ca. 20 % Geimpften mag überraschend hoch scheinen. Diese Zahl für sich genommen, sagt allerdings noch nichts

aus. Der Vergleich mit Daten über die Impfquote in der Grundbevölkerung ist für jede Interpretation essenziell. Die in der Epidemiologie gebräuchlichen Formeln zur Impfeffektivität (Gl. 2 und 3) wurden durch den Autor weiterentwickelt, um das *Relative Risiko* allein aus den Daten der Erkrankten berechnen zu können, ohne Kenntnis über die Anzahl nicht-erkrankter Personen zu haben. Dies bot den großen Vorteil, auf eine Untersuchung der gesamten Population verzichten zu können. Andernfalls hätte man sich, analog der in der Literatur üblichen Studien, auf eine kleine Subpopulation, z.B. eine Schule, beschränken müssen.

Aus dem Relativen Risiko ergibt sich nach einer kleinen Umformung die Impfeffektivität (siehe C2.3). Über die Einteilung der Erkrankten in Altersklassen lässt sich die Impfeffektivität für jede Altersgruppe einzeln berechnen.

2.7.2. Das Problem des unterschiedlichen Impfalters

Da aber nicht jedes Kind im gleichen Alter geimpft wird, lässt sich aus den jeweiligen Quoten des Impfversagens der verschiedenen Geburtsjahrgänge kein sekundäres Impfversagen (Nachlassen der Impfwirksamkeit mit der Zeit seit der Impfung) rückrechnen. Die Erkrankten mussten erst in Gruppen mit demselben zeitlichen Abstand zwischen Erkrankung und Impfung eingeteilt werden.

Dieses Problem konnte mit der Erstellung der Gleichung 13, mit deren Hilfe sich die Impfeffektivität für die jeweiligen Impfabstandsklassen berechnen lässt, gelöst werden. Damit lassen sich Rückschlüsse über das primäre und sekundäre Impfversagen ziehen: Das primäre Impfversagen ist in den ersten 0 bis ca. 2 oder 3 Jahren dem gesamten Impfversagen gleichzusetzen, da in dieser Zeit noch nicht mit einem Nachlassen der Impfwirksamkeit zu rechnen ist. Zieht man den erhaltenen Wert für das primäre Impfversagen vom Impfversagen der jeweiligen Impfabstandsgruppen ab, so erhält man das sekundäre Impfversagen und kann so den zeitlichen Verlauf beurteilen.

2.7.3. Mögliche Fehlerquellen

2.7.3.1. Größe der Stichprobe n

Zwar ist die Gesamtstichprobe der Studie mit 530 Erkrankten recht groß; für die Berechnung der Impfeffektivität können jedoch naturgemäß nur die 86 Patienten, die mit Masernlebendimpfstoff geimpft wurden, herangezogen werden. Da diese Probanden zudem in Gruppen mit gleichem Abstand zur Impfung unterteilt werden, sind diese Gruppen mit $n = 1$ bis 7 recht klein und die Fehlerstreuung entsprechend groß. Die Ergebnisse zeigen jedoch einen recht homogenen Verlauf, wie die **Abb. 18** zeigt. Es sind keine „Ausreißer“ vorhanden, was für die Qualität der Daten spricht.

2.7.3.2. Unbekannter Impfzeitpunkt

Bei der Berechnung der Impfwirksamkeit ist die Berücksichtigung der Gruppe der geimpft Erkrankten mit unbekanntem Impftag von großer Bedeutung. Ein Herausnehmen dieser Probanden aus der Rechnung verbietet sich, da sonst die Formel Gl. 13 nicht gültig wäre. Es müssen also unbekannte Werte geschätzt werden (vgl. **Tab. 2, Tab. 11**).

2.7.3.3. Unbekannter Impfstatus

Patienten mit unbekanntem Impfstatus wurden aus den Berechnungen herausgenommen. Dies würde sich dann verfälschend auf die Berechnung der Impfwirksamkeit auswirken, wenn diese Probanden häufiger oder seltener als die Gruppe mit bekanntem Impfstatus geimpft wären. Es ist aber anzunehmen, dass bei den meisten Patienten mit unbekanntem Impfstatus entweder nicht nach der Impfung gefragt wurde oder Daten hierüber nicht dokumentiert wurden, was als zufällig anzusehen ist und keine Verzerrung mit sich bringen sollte. Möglicherweise werden Patienten, bei denen der Impfstatus nicht bekannt ist, doch seltener geimpft sein, da der positive Impfeintrag fehlt, das Fehlen der Impfung aber nicht extra festgehalten ist. Dann wäre der Anteil der nicht-geimpften Personen in der Gruppe der Patienten mit unbekanntem Impfstatus leicht erhöht. Da der Fehler jedoch zu Lasten der größeren Gruppe (ca. 80% sind ungeimpft) geht, wirkt er sich nicht so

stark aus. Im Ergebnis hätte dieser Fehler eine leichte Unterschätzung der Impfwirksamkeit zur Folge („ b_i “ in der Gl. 13 wäre größer und damit V_i kleiner).

2.7.3.4. Daten über Impfquoten in der Bevölkerung

Sinnvoll wäre es, eine Kontrollgruppe bezüglich des Impfstatus zu haben, um die Zuverlässigkeit der Impfung zu berechnen. Im vorliegenden Fall hatte man durch die Schuluntersuchungen eine Stichprobe aus der Grundbevölkerung zur Verfügung, welche aufgrund des großen Stichprobenumfangs (80-90% der Gesamtpopulation!) als repräsentativ und sehr zuverlässig anzusehen ist. Eine vergleichsweise sehr viel kleinere Vergleichsstichprobe in Form einer Kontrollgruppe, die zudem die oben genannten Probleme bezüglich der Repräsentanz aufwies, brächte hier einen deutlichen Nachteil. Die Tatsache, dass die Schuluntersuchungen je nach Jahrgang bis zu 4 Jahre vor oder nach der Epidemie stattfanden, dürfte keinen relevanten systematischen Fehler begründen. Es aber ist nicht auszuschließen, dass z.B. ein Teil der zum Zeitpunkt der Epidemie 10jährigen seit der Einschuluntersuchung, die mit 6 Jahren stattfand, geimpft wurde. Die Auswertung des Impf-Alters der geimpften Studienpatienten zeigte jedoch, dass nur ein verschwindender Teil nach dem 6. Lebensjahr geimpft worden war.

2.7.3.5. Veränderte Impfbedingungen

Eine wesentliche Fehlerquelle läge vor, wenn sich die äußeren Bedingungen der Impfung oder sogar der Impfstoff selbst verändert haben sollten. Dann wäre die Annahme, das primäre Impfversagen sei über die Zeit konstant, nicht mehr zutreffend, was die Ergebnisse über die Impfwirksamkeit in erheblichem Maße verfälschen könnte. Es ist z. B. möglich, dass über die bessere Einhaltung der Kühlkette durch die Bevorratung des Impfstoffes in der Arztpraxis das primäre Impfversagen reduziert worden ist. Dadurch könnten früher erfolgte Impfungen weniger wirksam gewesen sein (Eichner et al., 2002). Hierdurch würde das sekundäre Impfversagen deutlich überschätzt werden. Aussagen darüber, wie stark dieser systematische Fehler sein könnte, sind anhand der vorliegenden Studienergebnisse nicht möglich.

2.7.3.6. Vorerkrankungen an Masern

Vorerkrankungen an natürlichen Masern im Studiengebiet bewirken, dass ein gewisser Prozentsatz der Ungeimpften gegen Masern immun ist. Das könnte Verzerrungen bei der Bildung einer Vergleichsgruppe in Form der Impferhebung bedeuten. Da jedoch die Ungeimpften wie auch die primären Impfversager (und in etwa auch die sekundären Impfversager) zu gleichen Anteilen von den natürlichen Masern betroffen sind, gleichen sich die Effekte in etwa aus (HABER et al., 1995).

2.7.3.7. Fehldiagnosen

Durch falsch positive Maserndiagnosen könnte die Berechnung der Impfwirksamkeit deutlich verfälscht werden, da dadurch vermehrt (vermeintliche) Masernfälle bei geimpften Personen registriert würden, was zu einer Unterschätzung der Impfeffektivität führen würde. Die serologische Stichproben, die im Rahmen der vorliegenden Studie durchgeführt wurden, belegen jedoch die Zuverlässigkeit der Diagnosestellung.

2.7.4. Sekundäres Impfversagen im Vergleich

Anders und Mitarbeiter (1996) stellten in einer Metaanalyse die wichtigsten Studien zum sekundären Impfversagen zusammen. Von neun Studien, die das Impfversagen nach Applikation der Lebendvakzine untersuchten, wiesen sechs ein sekundäres Impfversagen von 0% (mit einem Konfidenzintervall bis 15%) auf (Krugman et al., 1960; Lepow u. Nakervis, 1969; Isomura et al., 1986; Stokes et al., 1961; Matson et al., 1993; Gustafson et al., 1987).

In drei weiteren Studien wurde ein sekundäres Impfversagen von 4.9 bis 10.4% (KI 2.8 – 20.4%) errechnet (Mathias et al., 1989; Lee et al., 1992; Chen et al., 1990).

Isomura und Mitarbeiter (1986) untersuchten die Antikörpertiter bei 39 Kindern sechs Wochen nach Impfung und anschließend in Abständen von zwei bis drei Jahren. Bei einem Teil der Kinder nahmen die Titer allmählich ab oder blieben konstant. Auch wurden Titeranstiege, vermutlich verursacht durch Kontakt mit dem natürlichen Masernvirus, beobachtet. Keines von 30 weiterbeobachteten Kindern erkrankte im Verlauf der Studie an Masern, jedoch 97.5% der Kontrollgruppe.

In der Studie von Gustafson und Mitarbeiter (1987) ist die Definition des sekundären Impfversagens ungenau und teilweise unzutreffend.

Mathias und Mitarbeiter (1989) konnten das sekundäre Impfversagen bei neun von 175 (5,1%) sicher serokonvertierten Personen belegen, während vier von 13 Mitgliedern (13,8%) der Gruppe, die zu primären Impfversagern gehörten, erkrankten. Diese Zahlen müssten rechnerisch zu einem sekundärem Impfversagen von 16,7% führen. Anders und Mitarbeiter (1996) kommen in ihrer Metastudie jedoch nur zu einem sekundärem Impfversagen von 5,14% (=9/175), da die Masernexposition von 30,8% (vier von 13 Suszeptiblen) nicht einberechnet wurden.

In jüngster Zeit berichteten Paunio und Mitarbeiter (2000) aufgrund serologischer Studien über ein viel häufigeres Vorkommen des sekundären Impfversagens, als bisher angenommen wurde. Demnach hätten in der Studie ca. 1/3 derjenigen, die trotz Masernimpfung erkrankt waren, initial einen Impfschutz gehabt, wenn man rein serologische Kriterien anlegt.

Die bisher veröffentlichten Studien machen höchst unterschiedliche Aussagen zum sekundären Impfversagen. Vor allem ältere Studien (Krugman et al., 1960; Lepow u. Nakervis, 1969; Stokes et al., 1961) sehen überhaupt kein sekundäres Impfversagen, was u.U. in der stärkeren Wildviruszirkulation und damit möglichen Booster-Effekten zu dieser Zeit begründet sein könnte.

Das durchschnittliche sekundäre Impfversagen beträgt in der vorliegenden Studie ca. 12% und liegt damit etwas unter dem von Mathias und Mitarbeitern (1989) angegebenen Wert.

Die Angabe eines durchschnittlichen Impfversagens, wie in den zitierten Studien errechnet, macht jedoch nur begrenzt Sinn. Wenn die an Masern Erkrankten ein großes Altersspektrum erfassen, liegt das durchschnittliche sekundäre Impfversagen höher, als wenn nur ein kleines, jüngeres Altersspektrum betroffen ist, da sich in letzterem Fall aufgrund der kurzen Zeit seit der Impfung noch wenig sekundäres Impfversagen manifestieren konnte. Einzig aussagekräftig ist demnach nur die Berechnung, in welchem zeitlichen Verlauf die Impfwirksamkeit abnimmt.

3. Ursachen der Epidemie

3.1. Theoretische Grundlagen

Damit sich eine Epidemie entwickeln kann, muss das Masernvirus eine Reproduktions- bzw. Weiterverbreitungsquote $R > 1$ erreichen. Epidemiologisch sehr bedeutsam zur Berechnung der Schwelle, wann eine Epidemie ausbrechen kann, ist die Basis-Reproduktionsrate R_0 eines Erregers, die die maximale Reproduktionsrate bei einer 100% suszeptiblen Population angibt. Diese ist jedoch, abgesehen von erregerspezifischen Faktoren, u.a. auch von soziokulturellen und demographischen Gegebenheiten abhängig (erhöhte Anfälligkeit durch Mangelernährung, intensive Sozialkontakte, Hygiene usw.).

Vereinfacht gilt: $R_0 = 1/x^*$

Ist $x > x^*$, so kann sich eine Epidemie ausbreiten. Ist $x < x^*$, so geht die Krankheit zurück. (Anderson u. May, 1991)

(x^* := Anteil der Suszeptiblen in der Population bei epidemischen Gleichgewicht)
(x := Anteil der Suszeptiblen in der Population)

Die sog. „Herdimmunität“, also der Prozentsatz der immunen Mitglieder der Population $(1-x)$, muss größer als $1-(1/R_0)$ sein, um die jeweilige Infektionskrankheit in der Population einzudämmen.

Anhand epidemiologischer Untersuchung wird für Masern meist ein R_0 von 10-15 gefunden (Anderson u. May, 1991). Dies bedeutet, dass der Anteil der Suszeptiblen (x) unter 6 - 10% liegen sollte, damit Epidemien ausgeschlossen sind. Umgekehrt müssten also 90 - 94% der Bevölkerung gegen Masern immun sein.

3.2. Impfquote

Die wesentliche Ursache für die Masernepidemie in Ansbach liegt in den unzureichenden Durchimpfungsquoten. Die Schuluntersuchungen (**Tab. 6** und **Tab. 7**) zeigen, dass die einzelnen Schuljahrgänge zu ca. 70 – 90% geimpft waren. Angesichts der gefundenen primären Impfversagerquote von 6%, wäre jedoch eine 96 -

100%ige Impfung aller Kinder erforderlich, um die kritischen Werte der Herdimunität von 90 – 94% nicht zu unterschreiten.

Deutlich wird die zu niedrige Immunisierungslage der Ansbacher Bevölkerung anhand der Berechnungen zur Masernsuszeptibilität (Kapitel D3.2). Zur Übersicht ist **Tab. 8** nochmals abgebildet.

Alter	(Jahre)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Impfquote	(VQ)	90,0%	93,2%	90,0%	89,4%	89,1%	85,0%	83,7%	79,6%	73,7%	74,3%	72,6%	66,8%	67,7%
Impfeffektiv.	(VE)	99,5%	98,5%	99,1%	98,9%	97,6%	94,8%	95,9%	94,4%	91,9%	95,0%	93,7%	95,6%	83,4%
ohne Schutz	(OS)	10,5%	8,3%	10,9%	11,7%	13,3%	20,2%	20,4%	26,0%	34,4%	30,7%	33,7%	37,6%	48,9%

Tab. 8: Anteil der Kinder ohne effektiven Masern-Impfschutz nach dem Alter

Die Berechnungen wurden nur bis zum Alter von 13 Jahren durchgeführt, da Verzerrungen bei den älteren Kindern und Jugendlichen durch natürliche Immunisierung durch Vorerkrankungen wahrscheinlicher werden.

Bis zu einem Alter von ca. 4 Jahren werden knapp ausreichende Immunisierungsquoten erreicht. Ab 4 Jahren steigt der Anteil der Suszeptiblen jedoch rasch auf 30-50% an. Nur dem Honeymoon-Effekt (vgl. Kapitel A2.8) ist es wohl zu verdanken, dass nicht schon sehr viel früher und regelmäßiger Epidemien im Ansbacher Raum auftraten. Aufgrund der Altersverteilung der Erkrankten ist außerdem anzunehmen, dass die über 17jährigen durch frühere, regelmäßige Epidemien praktisch vollständig gegen Masern immunisiert waren (vgl. **Abb. 7**).

Die Ursachen der Masernepidemie der Jahre 1992/93 liegen in der viel zu geringen Immunisierungsrate der Kinder, vor allem im Alter zwischen 4 und 17 Jahren.

4. Konsequenzen für die Impfpolitik

Die vorliegende Studie zeigt, dass der Impfschutz nach einer einzigen Masernlebensimpfung möglicherweise begrenzt ist. Das daraus resultierende sekundäre Impfversagen muss alarmieren, auch wenn die Ergebnisse durch weitere Studien bestätigt, und mögliche Störfaktoren wie Handhabung des Impfstoffes, Aufrechterhaltung der Kühlkette usw. berücksichtigt werden müssen (vgl. E2.7.3). Ist der

Impfschutz nicht wie bisher angenommen dauerhaft, sind weitreichende Anpassungen der Impfpolitik erforderlich.

4.1. Das Ziel der Ausrottung von Masern und die Gefahr eines perversen Impfeffekts

Erklärtes Ziel des EPI- bzw. GPV-Programms der WHO, in Deutschland zuletzt konkretisiert im Interventionsprogramm „Masern, Mumps, Röteln (MMR)“, ist letztlich die Elimination von Masern (RKI, 1999). In den letzten Zehn Jahren schwankten jedoch immer wieder die Sichtweisen, wie realistisch dieses Ziel ist. Für die Impfpolitik ist diese Frage aber von erheblicher Relevanz. Gelingt es nicht, Masern in den nächsten 10-15 Jahren zu eliminieren, so ist eine viel differenziertere Überwachung von Masern und die Entwicklung neuer Impfstrategien erforderlich, um einem sog. perversen Impfeffekt vorzubeugen. Dieser würde bedeuten, dass durch die Impfung letztlich nicht weniger, sondern mehr Todesfälle und ernste Gesundheitsschäden durch Masern auftreten, als aufgrund früherer natürlicher Epidemieverläufe (Anderson u. May, 1991). Ein „perverser Impfeffekt“ könnte bei Masern dann entstehen, wenn durch die Impfanstrengungen Epidemien nicht dauerhaft verhindert werden können, das durchschnittliche Erkrankungsalter in der Folge aber deutlich zunähme, was erhöhte Komplikationsraten (Enzephalitis usw.; vgl. Kapitel A1.5.4) mit sich brächte. Bisher sprechen die Daten zwar gegen einen solchen „perversen Impfeffekt“ (Anderson u. May, 1991), es ist aber derzeit noch nicht abzusehen, welche Entwicklungen sich ergeben, falls die Ausrottung von Masern nicht gelingt und zunehmend mehr Erwachsene an Masern erkranken sollten.

4.2. Impfkzeptanz und das individuelle Recht auf Selbstbestimmung

Die Daten aus den Einschuluntersuchungen dieser Studie und aus Untersuchungen des Robert-Koch-Instituts zeigen, dass zwar die Masernimpfung mittlerweile besser angenommen wird (Impfquoten z.Zt. bis über 90%), jedoch immer noch längst nicht die erforderliche Impfquote von ca. 98% erreicht ist (RKI, 1999a). Gründe für das Ausbleiben der Impfung sind neben niedrigem sozioökonomischem Status von Familien, die das Gesundheitssystem und dessen Vorsorge-

möglichkeiten nur unzureichend in Anspruch nehmen, oft auch teils ideologisch begründete Vorbehalte gegenüber der Masernimpfung. So stehen Anthroposophen und Homöopathen den Impfungen skeptisch gegenüber. Die Masernerkrankung wird als ein natürlicher, krisenhafter Vorgang aufgefasst, der von der Natur vorgesehen ist, und der wichtige Entwicklungsschritte für das Kind mit sich bringt. Auf der anderen Seite werden als Impfnebenwirkungen Erkrankungen angeführt, bei denen ein kausaler Zusammenhang mit der Impfung wissenschaftlich nur schwer fassbar ist (Allergien, Asthma, Entwicklungsstörungen, Verhaltensstörungen usw.).

Seit der Abschaffung der Pockenimpfungspflicht in den 70er Jahren gibt es nur noch Impfeempfehlungen, d.h. keinen Impfzwang mehr. Hiervor schützt das Recht auf individuelle Selbstbestimmung und körperliche Unversehrtheit. Aufgabe des Gesundheitssystems ist es, über die möglichen Gefahren der Masern sowie die Schutzmöglichkeiten durch Impfungen aufzuklären, um so eine mündige Entscheidung für Impfungen zu ermöglichen. Eine abweichende Entscheidung der betreffenden Person oder der Sorgeberechtigten muss nach derzeitiger Rechtslage jedoch toleriert werden.

4.3. Zweitimpfung gegen Masern zum Lückenschluss

Das Aufflammen neuer Masernepidemien in Deutschland am Ende der sog. „Honeymoonphase“ war nach den Erfahrungen in den USA Ende der 80er Jahre zu befürchten (vgl. **Abb. 2**). Um Immunisierungslücken zu schließen, wird daher seit 1991 auch in Deutschland eine zweite Masernimpfung im Alter von fünf bis sechs Jahren empfohlen. Neuerdings sollte die Zweitimpfung bereits im zweiten Lebensjahr im Abstand von mindestens 4 Wochen zur Erstimpfung erfolgen (RKI, 2001). Diese Impfung ist im eigentlichen Sinn keine „Auffrischungsimpfung“, da das Impfvirus schon durch geringe Antikörpertiter neutralisiert wird, und es damit vermutlich zu keinem Boostereffekt kommt. Sie ist aber notwendig, um die Immunitätslücken, die durch primäres Impfversagen entstehen (1 von 20 Geimpften) zu schließen. Ohne Zweitimpfung können selbst bei hoher Durchimpfung die notwendigen Immunisierungsraten von über 94% nicht zuverlässig erreicht werden. Der Zeitpunkt der Zweitimpfung wurde in das zweite Lebensjahr vorgezogen,

da in diesem Alter deutlich mehr Kinder einem Arzt vorgestellt werden, als zu Schulbeginn, so dass höhere Durchimpfungsraten erreichbar sind. Auch sollte möglichst frühzeitig ein zuverlässiger Schutz gegen die natürlichen Masern, die ja eine durchaus gefährliche Erkrankung darstellen, gewährleistet sein.

4.4. Zukünftige Herausforderungen und Strategien

Wie mehrfach erwähnt, gelingt es kurz nach Einführung einer neuen Impfung leicht, die betreffende Krankheit weitgehend zu reduzieren. Dies traf auch für Masern zu, gerade weil die gesamte ältere Population durch natürliche Erkrankungen zu 100% immunisiert war, und somit die Zielgruppe für die Impfung genau definiert und im Rahmen der frühkindlichen Vorsorgeuntersuchungen gut erreichbar war. Schon durch relativ niedrige Durchimpfungsraten ließen sich die Masernepidemien unterbrechen, wodurch Masern als Bedrohung für viele Menschen in den Industrieländern allmählich aus dem Blickfeld verschwanden. Dies wirkte sich sicherlich negativ auf die Impfmotivation aus. Heute stehen wir vor dem Problem, dass sich eine immer größer anwachsende Population Nicht-Immuner bis ins Erwachsenenalter hinein bildet. Die bis vor kurzem verschwundenen Masern kehren daher immer häufiger auch nach Deutschland zurück (RKI, 1999), wie auch die Ansbacher Epidemie zeigt. Um dieser Entwicklung entgegenzuwirken, wurde die Zweitimpfung gegen Masern eingeführt.

Um eine ausreichende Herdimmunität zu erzeugen, muss die Impfquote ca. 98% betragen. Das ist durch eine einzige Impfung nicht zu erreichen. Eine Zweitimpfung in nicht zu weitem zeitlichen Abstand ist wichtig, um bisher nicht erreichte Kinder zu impfen und Immunitätslücken, die durch primäres Impfversagen entstanden zu schließen. Im weiteren Verlauf ist eine intensive Surveillance mittels Seroprävalenz-Studien notwendig, um Kohorten mit relativ hoher Suszeptibilität aufzuspüren. Finden sich solche, so sind Massenimpfungen, z.B. im Rahmen sog. „national immunizations days“, an denen alle Personen eines bestimmten Alterspektrums geimpft werden, in Erwägung zu ziehen.

Sollten auch zwei Masernimpfungen keine lebenslange Immunität erzeugen, was heute noch nicht abzuschätzen ist, muss evtl. noch ein drittes Mal im Erwachsenenalter geimpft werden.

Beispiele aus England, Finnland, den USA und der früheren DDR zeigen, dass es möglich ist, durch eine rigorose Impfpolitik die einheimischen Masern zu eliminieren.

4.5. Weitere Studien sind erforderlich

Das Ausmaß des Auftretens von sekundärem Impfversagen nach der Erstimpfung sowie auch nach der Zweitimpfung ist für Impfstrategien ein entscheidender Faktor.

Die vorliegende Studie erbringt Hinweise für eine begrenzte Wirksamkeit einer einzigen Masernimpfung. Wie lange der Impfschutz nach zwei Impfungen andauert, ist zurzeit nicht bekannt. Hierzu sind weitere Untersuchungen unbedingt erforderlich.

Seit 2001 sind Masernerkrankungen meldepflichtig. Werden zu jedem Masernfall das Geburtsdatum des Erkrankten, der Erkrankungszeitpunkt, der Impfstatus und (falls zutreffend) das Impfdatum zentral gemeldet, könnte über die hier vorgestellten mathematischen Modelle sehr einfach das Nachlassen der Impfwirkung überwacht und verlässliche Ergebnisse erarbeitet werden. Aufgrund der größeren Fallzahlen könnte man auch die meisten mögliche Fehlerquellen vermeiden bzw. deren Effekte genau analysieren.

F Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die Ansbacher Masernepidemie der Jahre 1992/93 retrospektiv epidemiologisch ausgewertet. Zielsetzung war es, Daten über Komplikationen, die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie den Impfstatus der Erkrankten zu gewinnen. Weiterhin sollten Berechnungen zur Impfeffektivität durchgeführt werden.

530 an Masern erkrankte Personen konnten über ein Fragebogenverfahren oder durch direkte Befragung von 85 kontaktierten Allgemein- und Kinderärzten anonym erfasst werden. Es waren hauptsächlich Kinder und Jugendliche bis 17 Jahren erkrankt, mit einem kontinuierlichen Ansteigen der Inzidenz bis 14 Jahren. Die Epidemie war deutlich mädchenwendig. 18,7% der Patienten waren mit einem Masernlebendimpfstoff geimpft worden. In 16,7% aller Fälle traten Komplikationen auf, am häufigsten waren Otitis media (10,3%) und Pneumonie (5,0%). Ein ungeimpfter 17jähriger Patient verstarb an einer Masernenzephalitis. Sieben Patienten mussten hospitalisiert werden (1,4%). Bis auf die Konstellation „geimpft+männlich+Pneumonie“, die signifikant häufiger auftrat, fanden sich keine Zusammenhänge zwischen Alter, Geschlecht, Impfstatus und Komplikationen.

Bei der Berechnung der Impfeffektivität zeigte sich, dass die Impfwirksamkeit bei älteren Patienten deutlich geringer war als bei jüngeren.

Über ein weiterentwickeltes mathematisches Modell wurde das Impfversagen in Abhängigkeit von der Zeit seit der Impfung analysiert. Daraus ergab sich ein primäres Impfversagen von ca. 6%. Außerdem ist anzunehmen, dass es bei einem Drittel der Geimpften innerhalb von 14 Jahren zu einem sekundären Impfversagen kam. Letztere Aussage ist jedoch nur zulässig, wenn man annimmt, dass das primäre Impfversagen seit Impfbeginn konstant blieb.

Die Ursachen für die Epidemie in Ansbach sind eindeutig die zu geringen Immunsierungsraten.

Die Studienergebnisse betonen die Notwendigkeit einer weiteren, engen Surveillance, um Immunitätslücken in Populationen aufzudecken und geeignete Impfstrategien fortzuschreiben.

G Literaturverzeichnis

ANDERS-JF; JACOBSON-RM; POLAND-GA; JACOBSEN-SJ; WOLLAN-PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a metaanalysis of published studies. *Pediatr-Infect-Dis-J.* 1996; 15: 62-66.

ANDERSON-R.M.; MAY-RM. *Infectious Diseases of Humans*, Oxford University Press. 1991

ARNOLD-W; NIEDERMEYER-HP; ALTERMATT-HJ; NEUBERT-WJ. Die Pathogenese der Otosklerose- State of the art. *HNO.* 1996; 44: 121-129

ATKINSON-WL; HADLER-SC; REDD-SB; ORENSTEIN-WA. Measles surveillance--United States, 1991. *MMWR-CDC-Surveill-Summ.* 1992; 41: 1-12.

ATKINSON-WL; KAPLAN-JM; CLOVER-R. Measles: virology, epidemiology, disease, and prevention. *Am-J-Prev-Med.* 1994; 10 Suppl: 22-30.

ATMAR-RL; ENGLUND-JA; HAMMILL-H. Complications of measles during pregnancy. *Clin-Infect-Dis.* 1992; 14: 217-226

AVOTA-E; AVOTS-A; NIEWIESK-S et al. Disruption of Akt kinase activation is important for immunosuppression induced by measles virus. *Nat-Med.* 2001; 7: 725-731

BAYERISCHES LANDESAMT FÜR STATISTIK UND DATENVERARBEITUNG. (BLA Statistik). *Statistisches Jahrbuch für Bayern* 1993. München 1993

BELLINI-WJ; ROTA-JS; ROTA-PA. Virology of measles virus. *J-Infect-Dis.* 1994; 170 Suppl 1: S15-23

BUTLER-JC; HAVENS-PL; SOWELL-AL; HUFF-DL; PETERSON-DE; DAY-SE; CHUSID-MJ; BENNIN-RA; CIRCO-R; DAVIS-JP. Measles severity and serum retinol (vitamin A) concentration among children in the United States. *Pediatrics.* 1993; 91: 1176-1181

CDC (Centers for Disease Control), Measles--Washington, 1990. MMWR-Morb-Mortal-Wkly-Rep. 1990; 39: 473-476.

CHEN-RT; MARKOWITZ-LE; ALBRECHT-P; STEWART-JA; MOFENSON-LM; PREBLUD-SR; ORENSTEIN-WA. Measles antibody: reevaluation of protective titers. J-Infect-Dis. 1990; 162: 1036-1042.

CLEMENTS-CJ; CUTTS-FT. The epidemiology of measles: Thirty Years of Vaccination. Curr-Top-Microbiol-Immunol. 1995; 191: 13-33

COOK-SD; BLUMBERG-B; DOWLING-PC. Potential role of paramyxoviruses in multiple sclerosis. Neurol-Clin. 1986; 4: 303-319

CUTTS-FT; MARKOWITZ-LE. Successes and failures in measles control. J-Infect-Dis. 1994; 170 Suppl 1: S32-41.

DUCLOS-P, WARD-BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. Drug-Saf. 1998; 19: 435-454.

EICHNER-M; DIEBNER-HH; SCHUBERT-C; KRETH-HW; DIETZ-K. Estimation of the time-dependent vaccine efficacy from a measles epidemic. Statist-Med. 2002; 21:2355-2368

EKBOM-A; DASZAK-P; KRAAZ-W; WAKEFIELD-AJ. Crohn's disease after in-utero measles virus exposure. Lancet. 1996; 348: 515-517

EKBOM-A; WAKEFIELD-AJ; ZACK-M; ADAMI-HO. Perinatal measles infection and subsequent Crohn's disease. Lancet. 1994; 344: 508-510

ENGELKING-O; FEDOROV-LM; LILISCHKIS-R et al. Measles virus-induced immunosuppression in vitro is associated with deregulation of G1 cell cycle control proteins. J-Gen-Virol. 1999, 80: 1599-1608

GARENNE-M. Sex differences in measles mortality: a world review. Int-J-Epidemiol. 1994; 23: 632-642

GELLIN-BG; KATZ-SL. Measles: State of the art and Future Directions. J-Infect-Dis. 1994; 170 Suppl 1: S3-14

GELLIN-BG; KATZ-SL. Putting a stop to a serial killer: measles. J-Infect-Dis. 1994; 170 Suppl 1: S1-2

GORDON-MT; MEE-AP; ANDERSON-DC; SHARPE-PT. Canine distemper virus transcripts sequenced from pagetic bone. Bone-Miner. 1992; 19: 159-174

GRIFFIN-DE. Immune responses during measles virus infection. Curr-Top-Microbiol-Immunol. 1995; 191: 117-134.

GRIFFIN-DE; WARD-BJ; ESOLEN-LM. Pathogenesis of measles virus infection: an hypothesis for altered immune responses. J-Infect-Dis. 1994; 170 Suppl 1: S24-31

GUSTAFSON-TL; LIEVENS-AW; BRUNELL-PA; MOELLENBERG-RG; BUTTERY-CM; SEHULSTER-LM. Measles outbreak in a fully immunized secondary-school population. N-Engl-J-Med. 1987; 316: 771-774.

HABER-M; ORENSTEIN-W; HALLORAN-E; LONGINI-I. The effect of disease prior to an outbreak on estimates of vaccine efficacy following the outbreak. Am-J-Epidemiol. 1995; 141: 980-990

HAGA-Y; FUNAKOSHI-O; KUROE-K; KANAZAWA-K; NAKAJIMA-H; SAITO-H; MURATA-Y; MUNAKATA-A; YOSHIDA-Y. Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. Gut. 1996; 38: 211-215

HORIKAMI-SM; MOYER-SA. Structure, transcription, and replication of measles virus. Curr-Top-Microbiol-Immunol. 1995; 191: 35-50.

ISOMURA-S; MORISHIMA-T; NISHIKAWA-K; HANADA-N; RAHMAN-M; TERASHIMA-M; KIDO-S; UEDA-S; TAKAHASHI-M. A long-term follow-up study on the efficacy of further attenuated live measles vaccine, Biken CAM vaccine. Biken-J. 1986; 29: 19-26.

JACOBSON-S; FLERLAGE-ML; MCFARLAND-HF. Impaired measles virus-specific cytotoxic T cell responses in multiple sclerosis. *J-Exp-Med.* 1985; 162: 839-850

JAMES-JM; BURKS-AW; ROBERSON-PK; SAMPSON-HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N-Engl-J-Med.* 1995; 332: 1262-1266.

JOHNSON-RT; GRIFFIN-DE; HIRSCH-RL; WOLINSKY-JS; ROEDENBECK-S; LINDO-DE-SORIANO I; VAISBERG-A. Measles encephalomyelitis--clinical and immunologic studies. *N-Engl-J-Med.* 1984; 310: 137-141

JONVILLE-BERA-AP; AUTRET-E; GALY-EYRAUD-C; HESSEL-L. Thrombocytopenic purpura after measles, mumps and rubella vaccination: a retrospective survey by the French regional pharmacovigilance centres and pasteur-merieux serums et vaccins. *Pediatr-Infect-Dis-J.* 1996; 15: 44-48

KATZ-M. Clinical spectrum of measles. *Curr-Top-Microbiol-Immunol.* 1995; 191: 1-12

KAWASHIMA-H; MORI-T; KASHIWAGI-Y; TAKEKUMA-K; HOSHIKA-A; WAKEFIELD-A. Detection and sequencing of measles virus from peripheral mononuclear cells from patients with inflammatory bowel disease and autism. *Dig-Dis-Sci* 2000; 45: 723-729.

KELLER, WISKOTT. Lehrbuch der Kinderheilkunde, Thieme Verlag Stuttgart, 1984

KOSTER-FT. Mortality among primary and secondary cases of measles in Bangladesh. *Rev-Infect-Dis.* 1988; 10: 471-473

KRUGMAN-SL; GILES-JP; JACOBS-AM. Studies on an attenuated measles-vaccine: VI. *N-Engl-J-Med* 1960;263:174-177

LEE-MS; KING-CC; JEAN-JY; KAO-CL; WANG-CC; HO-MS; CHEN-CJ; LEE-GC. Seroepidemiology and evaluation of passive surveillance during 1988-1989 measles outbreak in Taiwan. *Int-J-Epidemiol.* 1992; 21: 1165-1174.

LEPOW-ML, NANKERVIS-GA. Eight-Year serologic evaluation of Edmondston live measles vaccine. J-Pediatr. 1969; 75: 407-411.

LEWIN-J; DHILLON-AP; SIM-R; MAZURE-G; POUNDER-RE; WAKEFIELD-AJ. Persistent measles virus infection of the intestine: confirmation by immunogold electron microscopy. Gut. 1995; 36: 564-569

MASON-WH; ROSS-LA; LANSON-J; WRIGHT-HT Jr. Epidemic measles in the post-vaccine era: evaluation of epidemiology, clinical presentation and complications during an urban outbreak. Pediatr-Infect-Dis-J. 1993; 12: 42-48.

MATHIAS-RG; MEEKISON-WG; ARCAND-TA; SCHECHTER-MT. The role of secondary vaccine failures in measles outbreaks. Am-J-Public-Health. 1989; 79: 475-478.

MATSON-DO; BYINGTON-C; CANFIELD-M; ALBRECHT-P; FEIGIN-RD. Investigation of a measles outbreak in a fully vaccinated school population including serum studies before and after revaccination. Pediatr-Infect-Dis-J. 1993; 12: 292-299.

MIYAMOTO-H; TANAKA-T; KITAMOTO-N; FUKUDA-Y; SHIMOYAMA-T. Detection of immunoreactive antigen, with a monoclonal antibody to measles virus, in tissue from a patient with Crohn's disease. J-Gastroenterol. 1995; 30: 28-33

MMWR-Morb-Mortal-Wkly-Rep. 1981; 30: 362-364

NARAIN-JP; KHARE-S; RANA-SR; BANERJEE-KB. Epidemic measles in an isolated unvaccinated population, India.. Int-J-Epidemiol. 1989; 18: 952-958

ORENSTEIN u.a. Field evaluation of vaccine efficacy. Bull WHO. 1985; 63: 1055-1068

PANUM-PL. Observation made during the epidemic of measles on the Faroe Islands in the year 1846. Med Classics 1939; 2: 839-886

PAUNIO-M; HEDMAN-K; DAVIDKIN-I; VALLE-M; HEINONEN-OP; LEINIKKI-P; SALMI-A; PELTOLA-H. Secondary measles vaccine failures identified by measurement of IgG

avidity: high occurrence among teenagers vaccinated at a young age. *Epidemiol-Infect.* 2000; 124: 263-271.

REDDY-SV; SINGER-FR; ROODMAN-GD. Bone marrow mononuclear cells from patients with Paget's disease contain measles virus nucleocapsid messenger ribonucleic acid that has mutations in a specific region of the sequence. *J-Clin-Endocrinol-Metab.* 1995; 80: 2108-2111

RIMA-BK; EARLE-JAP; YEO-RP; HERLIHY-L; BACZKO-K; TER MEULEN-V. Temporal and geographical distribution of measles virus genotypes. *J-Gen-Virol.* 1995; 76: 1173-1180

RKI, Robert Koch Institut; Interventionsprogramm „Masern, Mumps, Röteln (MMR)“; Eigenveröffentlichung; Berlin; Sept. 1999

RKI, Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 44/99 (5. Nov. 1999) 325-328

RKI; Erhebung von Impfdaten zum Zeitpunkt der Einschulung; *Epid-Bull* 1999 Juni 11; 23/99: 171-175.

RKI; Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommision ; *Epid-Bull* 2001 Juli 13; 28/2001: 203-218.

ROHOWSKY-KOCHAN-C; DOWLING-PC; COOK-SD. Canine distemper virus-specific antibodies in multiple sclerosis. *Neurology.* 1995; 45: 1554-1560

SANTIBANEZ-S; HEIDER-A; GERIKE-E; AGAFONOV-A; SCHREIER-E. Genotyping of measles virus from central europe and russia. *J.-Medical-Virology* 1999; 58: 313-320

SINGH-VK, LIN-SX und YANG-VC. Serological association of measles virus and human herpesvirus-6 with brainantibodies in autism. *Clin-Immunol-Immunopathol.* 1998; 89: 105-108.

STOKES-J, HILLEMANN-MR, WEIBEL-RE, BUYNACK-EB, HALENDA-R, GOLDNARR-H. Efficacy of live, attenuated measles-virus vaccine given with human immune globulin. N-Engl-J-Med. 1961; 265: 507-513.

SUTTER-RW; MARKOWITZ-LE; BENNETCH-JM; MORRIS-W; ZELL-ER; PREBLUD-SR. Measles among the Amish: a comparative study of measles severity in primary and secondary cases in households. J-Infect-Dis. 1991; 163: 12-16.

TAYLOR-B; MILLER-E; FARRINGTON-CP; PETROPOULOS-MC; FAVOT-MAYAUD-I; LI-J; WAIGHT-PA. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. Lancet 1999; 353: 2026-2029.

THOMPSON-NP; MONTGOMERY-SM; POUNDER-RE; WAKEFIELD-AJ. Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease? Lancet. 1995; 345: 1071-1074

VON HARNACK, HEIMANN. Kinderheilkunde, Springer Verlag Berlin, 1990

VON-REYN-CF; CLEMENTS-CJ; MANN-JM. Human immunodeficiency virus infection and routine childhood immunisation. Lancet. 1987; 2: 669-672.

WAKEFIELD-AJ; EKBOM-A; DHILLON-AP; PITTILO-RM; POUNDER-RE. Crohn's disease: pathogenesis and persistent measles virus infection. Gastroenterology. 1995; 108: 911-916

WAKEFIELD-AJ; PITTILO-RM; SIM-R; COSBY-SL; STEPHENSON-JR; DHILLON-AP; POUNDER-RE. Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease. J-Med-Virol. 1993; 39: 345-353

WHO, GPV 1995; WHO: Infectious diseases kill over 17 mio people a year, press release, www.who.ch/whr/1996/press1.htm

H Anhang

1. *Der Studienfragebogen*

1.1. Abdruck des Fragebogens

Auf den folgenden Seiten ist der Fragebogen, der den Ärzten zugeschickt wurde abgedruckt.

Prof. Dr. med. Kreth
Dr. med Erwin Lutz, M.Sc.
Cand. med. Christoph Schubert
Universitätskinderklinik
Joseph-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Tel.: (0931) 201-3725
(0931) 201-3720
Fax: (0931) 201-3745

Epidemiologische Studie über Masern in Ansbach 1992/93

Fallnummer:

Patient/in: Name _____
 Straße _____
 Ort _____
 Tel: _____

Arztstempel:

*Achtung, dieses Blatt ist **für den Arzt** als Re-Identifizierungshilfe gedacht.*

Für evtl. spätere Nachfragen unentbehrlich.

Bitte vom Fragebogen abtrennen und gut aufbewahren!

Prof. Dr. med. Kreth
Dr. med Erwin Lutz, M.Sc.
Cand. med. Christoph Schubert
Universitätskinderklinik
Joseph-Schneider-Str. 2
97080 Würzburg

Tel.: (0931) 201-3725
(0931) 201-3720
Fax: (0931) 201-3745

Epidemiologische Studie über Masern in Ansbach 1992/93

Fallnummer:

Interner Vermerk: Daten vollständig ja nein

Behandelnder Arzt:

(Arztstempel)

1 Allgemeine Daten des Patienten / der Patientin

- 1.1. **Erkrankungsbeginn** ____ . ____ . ____
1.2. **Geburtsdatum** (Monat, Jahr) ____ . ____
1.3. **Geschlecht** m w

1.1. **Wohnort** des Patienten /der Patientin

Gemeinde: _____

2 Impfstatus:

2.1. Masernimpfung

ja nein unbek.

Impftag: _____
 Chargennr. (falls bekannt) _____
 Lebendimpfung (MMR) O
 Totimpfung (Quinto-Virelon) O

2.2. Auffrischung

ja nein

Impftag: _____
 Chargennr. (falls bekannt) _____

3 Klinische Zeichen:

3.1. Masernexanthem

Deutlich ausgebildet O
blaß O
fehlt O
 Ausbreitung **zentripedal** O
 zentrifugal O
Urtikarielles Exanthem O
Hämorrhag. Exanthem O
Bläschen - Exanthem O

- 3.2. **Fieber** ja nein unbek.
Fieberdauer: _____ Tage; unbek.
Höchsttemperatur unbek.
bis 38,5°C
bis 40,0°C
über 40,0°C

- 3.3. **Kopliksche Flecken** ja nein unbek.
3.4. **Konjunktivitis** ja nein unbek.
3.5. **Schnupfen** ja nein unbek.
3.6. **Husten** ja nein unbek.
3.7. **Diarrhoe** ja nein unbek.
3.8. **Erbrechen** ja nein unbek.
3.9. **Exsikkose** ja nein unbek.

4 Komplikationen:

- 4.1. **Enzephalitis** ja nein unbek.
4.2. **Hämorrhagische Masern** ja nein unbek.
4.3. **Pneumonie** ja nein unbek.
4.4. **Krupp-Symptomatik** ja nein unbek.
4.5. **Otitis Media** ja nein unbek.
4.6. **Fieberkrämpfe** ja nein unbek.
4.7. **Krankenhausaufenthalt erforderl.** ja nein unbek.

Ggf. kurze Erläuterung:

5 Therapie:

5.1. **Fiebersenkung** ja nein

5.2. **Antibiose** ja nein

5.3. Sonstige **Medikamente** und Behandlungen:

6 Grunderkrankungen:

6.1. **Herzerkrankung** ja nein

6.2. **Lungenerkrankung** ja nein

6.3. **Angeborener Immundefekt** ja nein

6.4. **Atopien** ja nein

6.5. **HIV- Infektion** ja nein

6.6. **Neoplasie** ja nein

6.7. **Behinderungen** ja nein

6.8. Sonstige Grunderkrankungen ja nein

Kurze Erläuterungen zu oben angekreuzten Grunderkrankungen:

1.2. Erläuterungen zum Fragebogen

Der Fragebogen beginnt mit dem Deckblatt, welches bereits die Fallnummer enthält und auf welchem der ausfüllende Arzt Name und Adresse des Patienten vermerkt. Das Deckblatt ist für den Verbleib beim ausfüllenden Arzt bestimmt und sollte als Reidentifizierungshilfe bei Nachfragen dienen.

Es folgt der Kernteil des Fragebogens, auf dem ebenfalls die Fallnummer bereits eingetragen ist.

Zu 1.1 Erkrankungsbeginn:

Der Arzt soll hier den Erkrankungsbeginn eintragen. Falls dieser nicht genau bestimmbar ist, soll die Erstkonsultation datiert werden.

Zu 4. Komplikationen:

Enzephalitis: Bevorzugt am 3.-9. Tag nach Exanthembeginn auftretende entzündliche Erkrankung mit folgenden Symptomen: Kopfschmerzen, Erbrechen, Nackensteife, Bewusstseinsstörung (Somnolenz, Koma), zerebrale Krampfanfälle, neurologische Herdsymptome (Hemiplegien, Hirnnervenparesen); evtl. auch Blasen- und Mastdarmstörungen. Es wird eine Diagnosebestätigung durch eine Klinik bzw. genauere Beschreibungen der Symptomatik gefordert.

Otitis media: Rötung, vorgewölbtes Trommelfell plus Schmerzangaben des Patienten.

Pneumonie: Tachydyspnoe, feinblasige Rasselgeräusche, evtl. abgeschwächtes Atemgeräusch und/oder deutliche Dämpfung bei der Perkussion. Ein Röntgen des Thorax ist für die Diagnosestellung nicht erforderlich.

Zu 6. Grunderkrankungen:

Die jeweiligen Grunderkrankungen sollen näher beschrieben werden.

Danksagung

In erster Linie möchte ich ganz herzlich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. H.W. Kreth für die Überlassung des Themas sowie die vorzügliche und immer freundliche, entgegenkommende Betreuung danken.

Herrn Prof. Dr. K. Dietz und Herrn Priv.-Doz. Dr. M. Eichner von der Abteilung für Medizinische Biometrie der Eberhard-Karls-Universität Tübingen danke ich sehr für Hinweise und Hilfestellungen bei den statistischen Berechnungen.

Ohne die oft mühevollende Mitarbeit der 85 Allgemein- und Kinderärzte aus dem Landkreis Ansbach, die an der Studie mitgewirkt haben, hätte das Vorhaben nie realisiert werden können. Jedem Einzelnen sei für seine Bereitschaft, Zeit und Energie für die Mitarbeit an der Studie zu opfern, ausdrücklich gedankt.

In Herrn Dr. Schulz vom Staatlichen Gesundheitsamt Ansbach fand ich immer offene und engagierte Unterstützung bei Fragen zum Studiengebiet und Bereitstellung der Daten der Schuluntersuchungen.

Herrn Dr. Lutz schulde ich Dank für die Unterstützung bei der Ausarbeitung des Fragebogens und der Kontaktierung der ärztlichen Kollegen im Studiengebiet.

Schließlich danke ich meiner lieben Frau Ulrike für die Unterstützung, Geduld und die Durchsicht der Arbeit.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Vorname / Name: Christoph Schubert
Geburtsdatum/-ort: 18.03.1968, Bamberg
Anschrift: Spitalrain 13
97234 Reichenberg

Familienstand: verheiratet, drei Kinder

Schulbildung:

1974 - 1978 Grundschole Aurachgrund, Walsdorf
1978 - 1987 Franz-Ludwig-Gymnasium Bamberg, humanist. Zweig
Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst:

Aug. 1987 - März 1989 Zivildienst an der Urologischen Abteilung der Missions-
ärztlichen Klinik Würzburg

Hochschulbildung:

02.05.1989 - 21.11.1996 Studiengang Medizin an der Universität Würzburg
21.11.1996 Ärztlichen Prüfung

Berufliche Tätigkeit:

April 1997 – Jan. 1999 Arzt im Praktikum, ab 1.10.1998 (Approbation) Assistenz-
arzt an der Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und
Psychotherapie der Universität Würzburg unter Leitung
von Prof. A. Warnke

Feb. 1999 – Feb. 2001 Assistenzarzt an der Tagesklinik für Kinder- und Jugend-
psychiatrie und Psychotherapie Würzburg unter Leitung
von Prof. A. Warnke

April 2001 – Mai 2002 Assistenzarzt am Krankenhaus für Psychiatrie und Psy-
chotherapie Schloss Werneck unter Leitung von
Priv.-Doz. H.P. Volz

seit Juni 2002 Assistenzarzt an der Klinik für Kinder- und Jugend-
psychiatrie und Psychotherapie der Universität Würzburg.
unter Leitung von Prof. A. Warnke

Reichenberg, den 09.12.2002