

Fachgruppe Infektionsschutz / Infektionsepidemiologie

**Masern-Serosentinel zur Populationsimmunität bei
Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Berlin
(MASSE-Berlin)**

**Informationen über eine Sentineluntersuchung des LAGeSo zum Vorkommen
von spezifischen Antikörpern gegen Masern in Berlin**

Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin

Fachgruppe Infektionsschutz / Infektionsepidemiologie

in Zusammenarbeit mit dem
Landeslabor Berlin Brandenburg
und der

Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz
des Landes Berlin

**Koordination und epidemiologische
Leitung der Studie**

Dr. med. Jörg Bätzing-Feigenbaum MPH DTM&P
Fachgebiet Infektionsschutz / Infektionsepidemiologie
Landesamt für Gesundheit und Soziales Berlin
Turmstr. 21 / Haus A
10559 Berlin
Tel.: +49-(0)30-90229-2434
Fax: +49-(0)30-90229-2096
Email: Joerg.Baetzing-Feigenbaum@lageso.berlin.de

**Kooperationspartner, Leitung der
Laboruntersuchungen**

Dr. Ulrich Wittstatt
Fachbereich III-4
Landeslabor Berlin Brandenburg
Invalidenstr. 60
10557 Berlin
Tel.: +49-(0)30-39784-346
Fax: +49-(0)30-39784-631
Email: ulrich.wittstatt@landeslabor-bbb.de

Kooperationspartner

Dr. med. Marlen Suckau
Seuchenreferentin des Landes Berlin
Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt & Verbraucherschutz
Oranienstr. 106
10969 Berlin
Tel.: +49-(0)30-9028-1610
Fax: +49-(0)30-9028-
Email: Marlen.Suckau@senguv.berlin.de

Zusammenfassung

Ziel des *Masern-Serosentinel zur Populationsimmunität bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen in Berlin* (MASSE-Berlin) ist die Bestimmung des Anteils der Personen mit Antikörpern gegen Masern in einer ausgewählten Bevölkerungsgruppe im Alter zwischen 10 und 30 Jahren. Die Immunität kann nach durchgemachter Masernerkrankung oder nach Masernimpfung entstehen. Voraussetzung, das WHO-Ziel der Maserneradikation zu erreichen, ist eine Impf- bzw. Immunisierungsrate von mindestens 95% in der Bevölkerung bei zweimaliger Impfung. Dies wurde im Land Berlin noch nicht erreicht. Aufgrund der vorliegenden Datenlage wird vermutet, dass es insbesondere im Altersbereich der 12 - 30 Jahre noch eine Immunisierungslücke gibt. In 2010 wurde in Berlin ein Laborserosurvey in diesem Altersbereich durchgeführt, um Antikörper gegen die „neue“ pandemische Influenza A/H1N1/2009 zu bestimmen. Aus diesem Sentinel nach §§ 13,14 Infektionsschutzgesetz (IfSG) mit insgesamt 964 anonymen Serumproben ist noch Restserummateriale vorhanden. Dieses soll jetzt zu einem weiteren Sentinel zur Untersuchung der Masernimmunität in einer ausgewählten Berliner Bevölkerungsgruppe genutzt werden. Im Studienprotokoll werden Kenntnisstand und Studienziele, Design der Studie, die Stichprobe, Aspekte zu Datenschutz, Datenpflege und Ethik, Zeitplan sowie Literatur dargestellt. Von den Ergebnissen des Sentinels werden wichtige Aussagen insbesondere bzgl. möglicher Interventionen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) zur Verbesserung der Masernimmunität in der Berliner Bevölkerung erwartet.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung: Kenntnisstand und Studienziele	5
2. Studiendesign, Stichprobengröße und -gewinnung	7
3. Methoden	8
3.1 Blutprobengewinnung	8
3.2 Antikörpernachweis	8
3.4 Statistische Analysen	9
4. Datenpflege und Datenschutz	9
5. Ethische Aspekte	9
6. Zeitplan	10
7. Literaturverzeichnis	10

1. Einleitung: Kenntnisstand und Studienziele

Seit 1984 ist daher die Elimination der Masern durch Impfprogramme ein wesentliches gesundheitspolitisches Ziel der Weltgesundheitsorganisation (WHO), auf das die Regierungen der Mitgliedsländer hinarbeiten. Durch groß angelegte Impfkampagnen, die die regulären Impfprogramme ergänzen, wurden im Weltmaßstab bereits deutliche Erfolge erzielt. Anfang der 90er Jahre wurde in vielen europäischen Ländern eine drastische Reduktion der Morbidität und Mortalität erreicht. Wegen verschiedener Hemmnisse und besonders auch erheblicher Rückschläge im Osten Europas in den letzten Jahren wurde die ursprünglich für das Jahr 2000 vorgesehene Zielstellung der Elimination der Masern in Europa um 10 Jahre verschoben [1].

Das von der WHO für die Region Europa gesetzte Ziel der Maserneradikation in 2010 konnte wiederum nicht erreicht werden. Von Januar bis Oktober 2010 wurden in Europa 27.795 Masernfälle registriert, davon in Deutschland 657 [2]. Auch Berlin wurde in 2010 von einem größeren Masernausbruch mit insgesamt 62 Erkrankten betroffen [3].

Leitziel ist eine Senkung der Maserninzidenz auf <1 Erkrankung pro 100.000 Einwohner/ Jahr. Diese Inzidenz wurde in 2003 in Deutschland erstmalig erreicht. Entscheidende Fortschritte im Interventionsprogramm erfordern Impfraten von mindestens 95% im frühen Kindesalter [1,4].

Allerdings wurde bei den Einschulungsuntersuchungen in Berlin auch im Jahre 2008 lediglich für die erste Masernimpfung eine Impfquote von über 95% berichtet. Für die zweite Impfung lag diese nur bei 88,2% [5]. Eine Übersicht der Entwicklung der Impfquoten und der Masern-Fallzahlen in Berlin von 2001 - 2009 zeigt Tabelle 1 (aus [6]):

Jahr	Masern-Fallmeldungen nach IfSG						Masern-Impfstatus bei Schuleingangsuntersuchung					
	Berlin		Brandenburg		Deutschland		Berlin		Brandenburg		Deutschland	
	n	n/100.000	n	n/100.000	n	n/100.000	1. / 2. Impfung (%)	1. / 2. Impfung (%)	1. / 2. Impfung (%)	1. / 2. Impfung (%)	1. / 2. Impfung (%)	
2001	51	1,51	10	0,39	6.037	7,32	91,2 / 24,0	n.v. / 48,3	91,4 / 25,9			
2002	24	0,71	4	0,15	4.656	5,64	nicht verfügbar	n.v. / 59,0	91,3 / 33,1			
2003	2	0,06	6	0,23	777	0,94	nicht verfügbar	n.v. / 71,2	92,5 / 50,9			
2004	11	0,32	2	0,08	123	0,15	93,4 / 71,7	n.v. / 79,8	93,3 / 65,7			
2005	39	1,15	8	0,31	781	0,95	93,5 / 78,8	n.v. / 85,6	94,0 / 76,6			
2006	57	1,67	9	0,35	2.308	2,80	93,8 / 83,6	97,1 / 89,8	94,5 / 83,2			
2007	8	0,23	1	0,04	566	0,69	94,5 / 86,8	97,7 / 92,2	95,4 / 86,4			
2008	29	0,85	5	0,20	916	1,11	95,2 / 88,2	98,0 / 93,4	95,9 / 89,0			
2009	33	0,96	4	0,16	574	0,70	noch nicht vorliegend	noch nicht vorliegend	noch nicht vorliegend			

Tabelle 1: Nach IfSG gemeldete Masernfälle pro Jahr, jährliche Maserninzidenz und Masernimpfstatus bei Schuleingangsuntersuchung in den Bundesländern Berlin und Brandenburg sowie in Deutschland, 2001 - 2009 (Datenstand: 20.4.2010)

Masern sind in Deutschland nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) namentlich meldepflichtig. Die Meldung umfasst sowohl den klinischen Erkrankungsverdacht, Erkrankung und Tod als auch den Labornachweis [7,8].

Aufgrund der vorliegenden Daten wird davon ausgegangen, dass es in Berlin aktuell insbesondere im Altersbereich 12 - 30 Jahre noch eine Immunisierungslücke gibt. Diese erklärt sich u.a. daraus, dass in diesem Altersbereich überwiegend keine natürliche Masern-Immunsierung mehr stattgefunden hat. Aber auch die Immunisierung durch die Impfung ist noch nicht ausreichend erfolgt, da die zweite Impfung nur eingeschränkt oder gar nicht durchgeführt wurde. Diese Hypothese wird auch von Pädiatern im Impfbeirat des Landes Berlin vertreten.

In 2010 wurden in Berlin im Rahmen des „Pandemische Influenza Labor-Serosurveys in Berlin“ (PILS-Berlin) 964 Serumproben von 10-30-Jährigen aus zwei Berliner Bezirken (Lichtenberg und Steglitz-Zehlendorf) gewonnen, um diese vergleichend zu untersuchen [9]. Die „neue“ pandemische Influenza A/H1N1/2009 war Anfang 2009 neu aufgetreten und hatte sich schnell weltweit verbreitet [10]. Entsprechende Serosurveys waren von der WHO weltweit unterstützt und in einem Review zusammenfassend dargestellt worden [11].

Die Alterszusammensetzung dieses Influenza-Sentinels überschneidet sich sehr gut mit der Studienpopulation, in der eine Immunisierungslücke vermutet wird. Nach Abschluss der ursprünglichen Laboruntersuchungen, die am Nationalen Referenzzentrum (NRZ) für Influenza am RKI in Berlin im Oktober und November 2010 durchgeführt wurden, stehen von den Serumproben noch Reste zur Verfügung, die am RKI tiefgefroren aufbewahrt werden. An diesen Proben soll nun die geplante Untersuchung der bevölkerungsbezogenen Masernimmunität bei Berliner Jugendlichen und jungen Erwachsenen durchgeführt werden.

Im Rahmen dieser Studie sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Wie hoch ist der Masernimmunisierungsgrad in zwei ausgewählten Berliner Populationen im Alter von 10 - 30 Jahre? Besteht eine effektive Impflücke?
- Falls Impflücken bestehen, sind darüber hinaus Unterschiede zwischen den vier Altersklassen (10 - 15, 16 - 20, 21 - 25 und 26 - 30 Jahre) nachzuweisen?
- Können unterschiedliche Immunisierungsgrade zwischen den beiden Bezirken gefunden werden (Lichtenberg wie bei den jährlichen Einschulungsuntersuchungen bisher höhere Impraten als Steglitz-Zehlendorf auf)?

Von den Ergebnissen dieses Sentinels werden wichtige Aussagen insbesondere bzgl. möglicher Interventionen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGD) zur Verbesserung der Masernimmunität in der Berliner Bevölkerung erwartet.

2. Studiendesign, Stichprobengröße und -gewinnung

Bei der vorhandenen Berliner Serumstichprobe handelt es sich um eine Querschnittsstudie mit zwei unabhängigen Stichproben von Personen, die in den Bezirken Steglitz-Zehlendorf (Population 1) oder Lichtenberg (Population 2) in 2010 leben. Die Proben waren im Rahmen eines Sentinels zur Bestimmung der Seroprävalenzraten von Antikörpern gegen die „neue“ Influenza A/H1N1 gewonnen worden und wurden vergleichend untersucht. Kriterien für den Einschluss der Blutprobe in die Stichproben waren:

- (1) Einsendung der Blutprobe durch einen niedergelassenen Arzt aus Berlin an das rekrutierende Labor im Rahmen einer diagnostischen Blutentnahme im ambulanten Segment;
- (2) Alter der Patienten zwischen 10 und 30 Jahren (stratifiziert in vier 5-Jahres-Altersklassen);
- (3) Die Postleitzahlen (PLZ) der Patientenwohnsitze lagen im Bereich der Berliner Bezirke Steglitz-Zehlendorf (PLZ: 12157, 12161, 12163, 12165, 12167, 12169, 12203, 12205, 12207, 12209, 12247, 12249, 12277, 12279, 14109, 14129, 14163, 14165, 14167, 14169, 14193, 14195, 14197 und 14199) oder Lichtenberg (PLZ: 10315, 10317, 10318, 10319, 10365, 10367, 10369, 13051, 13053, 13055, 13057 und 13059).

Der Bevölkerungszahlen der Untersuchungspopulationen werden in Tabelle 2 dargestellt.

Altersklassen	Steglitz-Zehlendorf	Lichtenberg
10 - 14 Jahre	12.730	7.541
15 - 19 Jahre	13.532	9.462
20 - 24 Jahre	15.310	22.230
25 - 30 Jahre	18.386	23.263
10 - 30 Jahre	59.958	62.496

Tabelle 2: Zusammensetzung der Untersuchungspopulationen (Altersspanne 10 - 30 Jahre) in den Bezirken Steglitz-Zehlendorf (Population 1) sowie Lichtenberg (Population 2) nach vier Altersklassen (Stand: 31.12.2009; Amt für Statistik Berlin Brandenburg [12])

Nachteilig war hierbei, dass durch die gewählte Stichprobenziehung die Repräsentativität derselben nicht gewährleistet ist. Nach Abschluss der Stichprobensammlung steht nur die Alterszusammensetzung für eine partielle Überprüfung zur Verfügung. Eine Reihe anderer Verzerrungen sind ebenfalls zu erwarten (u.a. Selektion „nicht gesunder“ Personen). Durch den Ausschluss stationärer Patienten sollte hier zumindest versucht werden, diese mögliche Bias abzuschwächen. Venöse Blutentnahmen zielgerichtet und ausschließlich für diese

Studie durchzuführen, erschien allerdings aus ethischer Sicht bedenklich, insbesondere was die notwendigen Proben aus der Gruppe der 10-18-Jährigen angeht.

Die Stichprobengröße sollte in beiden Bezirken bei jeweils 350 - 400 Fällen liegen. Mit einer Power von $\alpha=0,8$ und einem Signifikanzniveau von $p=0,05$ können Unterschiede von Stichprobenanteilen von 10% zwischen zwei Stichproben bei Stichprobengrößen von jeweils etwa $n=200$ bis $n=390$ nachgewiesen werden (Spanne der Anteile in der Stichprobe mit kleinerem Anteil liegt bei dieser Kalkulation zwischen 10 und 40%; EpiCalc 2000, Version 1.02).

In Berlin sind bei der Kassenärztlichen Vereinigung Berlin (KV Berlin) Laborärzte an 21 Laboren registriert, bei denen zumindest ein kassenärztlich zugelassener Laborarzt tätig ist, sowie weitere sechs hausärztliche Laborgemeinschaften niedergelassener, klinisch tätiger Ärzte [13]. Diese Labore wurden angeschrieben, informiert und um Teilnahme bei der Gewinnung der Seren gebeten. Acht Labore nahmen teil und Serumproben konnten in mehr als ausreichender Zahl von diesen in einem Zeitraum von zwei Monaten (August - September 2010) gesammelt werden.

3. Methoden

3.1 Blutproben

Die Serumproben sind im Rahmen eines anderen Sentinels nach §§ 13,14 IfSG [7] in 2009 über Restblutproben aus Blutuntersuchungen von Patienten gewonnen worden. Bei den Patienten waren im Rahmen von Konsultationen bei niedergelassenen Ärzten in Berlin Laboruntersuchungen mit venösen Blutentnahmen veranlasst worden. Die Seren stehen nach Abschluss der ersten Untersuchung noch in ausreichenden Mengen zur Verfügung, so dass bei übereinstimmender Untersuchungspopulation eine weitere Sentinelerhebung nach den §§ 13,14 IfSG erfolgen kann.

3.2 Antikörpernachweis

Der Nachweis der spezifischen Antikörper erfolgt am Landeslabor Berlin Brandenburg (LLBB) mittels eines Masern-spezifischen IgG-ELISA. Ein Wert ab 0,2 U/ml gilt als positiv, wobei dies sowohl auf durchgemachte Infektion als auch auf einen Zustand nach Immunisierung durch Impfung hinweisen kann [14].

3.3 Statistische Analyse

Die Datenanalyse erfolgt mit den üblichen statistischen Verfahren (χ^2 , t-Test, nicht-parametrische Tests) mittels Standardsoftware IBM® SPSS® Version 19.0 (IBM Coporation, Armonk, N.Y., USA).

4. Datenpflege und Datenschutz

Die erhobenen demographischen Basisdaten und die Ergebnisse der serologischen Untersuchungen werden am Landesamt für Gesundheit und Soziales in eine Access-Datenbank eingegeben und gehalten. Es gelten die Bestimmungen wie für die Datenhaltung der Meldedaten nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG). Die Daten können in anonymisierter Form und nach gemeinsamer Absprache zwischen LAGeSound der Senatsverwaltung für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz (SenGesUmV) veröffentlicht werden.

5. Ethische Aspekte

Bei dieser Studie handelt es sich um eine Sentinel-Erhebung nach §§13 und 14 IfSG, wobei die Erhebung hier über anonyme unverknüpfbare Restblutproben aus Laboren erfolgt. Da es sich bei der Studie um ein Surveillance-Instrument nach dem IfSG handelt, ist keine Patienteneinwilligung erforderlich. Ein Ethik-Votum muss nicht eingeholt werden.

Das IfSG nennt zwei Gründe für die Durchführung von zusätzlichen Sentinels im Sinne der „...Erhebung

(1) der Verbreitung übertragbarer Krankheiten, wenn diese Krankheiten von großer gesundheitlicher Bedeutung für das Gemeinwohl sind und die Krankheiten wegen ihrer Häufigkeit oder aus anderen Gründen über Einzelfallmeldungen nicht erfasst werden können;

(2) des Anteils der Personen, der gegen bestimmte Erreger nicht immun ist, sofern dies notwendig ist, um die Gefährdung der Bevölkerung durch diese Krankheitserreger zu bestimmen [7].“

Diese Studie wird unter Berücksichtigung der Vorschriften des Deutschen Arzneimittelgesetzes, der Richtlinien der Deklaration von Helsinki zur biomedizinischen Forschung am Menschen in der revidierten Fassung von Edinburgh, Schottland, Oktober 2000, der Bekanntmachungen von Grundsätzen für die ordnungsgemäße Durchführung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln sowie der Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft und der *International Conference of Harmonization* durchgeführt.

6. Zeitplan

Folgender Zeitplan ist für die Durchführung der Studie vorgesehen (1.1.2011 - 30.6.2011):

- Analysen der aktuell beim Nationalen Referenzzentrum für Influenza am Robert Koch-Institut gelagerten Serumproben am Landeslabor Berlin Brandenburg (Januar bis März 2011)
- Epidemiologische Analysen am LAGeSo (April - Mai 2011)
- Veröffentlichung der Ergebnisse in Fachzeitschriften (Juni 2011)

7. Literaturverzeichnis

[1] Robert Koch-Institut: Masern. RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten - Merkblätter für Ärzte. RKI, Berlin (2006). Link:

http://www.rki.de/cln_169/nn_494538/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Mbl_Masern.html

[2] Steffens I, Martin R, Lopalco PL: Spotlight on measles 2010: Measles elimination in Europe - a new commitment to meet the goal by 2015. Euro Surveill. 2010;15(50): pii=19749. Link:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19749>

[3] Bätzing-Feigenbaum J, Pruckner U, Beyer A, Sinn G, Dinter A, Mankertz A, Siedler A, Schubert A, Suckau M: Spotlight on measles 2010: Preliminary report of an ongoing measles outbreak in a subpopulation with low vaccination coverage in Berlin, Germany, January-March 2010. Euro Surveill. 2010;15(13): pii=19527. Link:

<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19527>

[4] Robert Koch-Institut: Masernelimination in Deutschland. Was ist zu tun? Epidemiologisches Bulletin, RKI, Berlin (2008): 157-8. Link:

http://www.rki.de/cln_169/nn_494538/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2008/20/Art_01.html

[5] Robert Koch-Institut: Impfquoten bei den Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland 2008. Epidemiologisches Bulletin, RKI, Berlin (2010): 138-40. Link:

http://www.rki.de/cln_169/nn_1759378/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/16/Tabelle.html?_nnn=true

[6] Bätzing-Feigenbaum J, Schubert A, Beyer A, Pruckner U, Sinn G, Dinter A, Stange G, Zuschneid I, von Welckeck A, Hartig A, Dönitz D, Stemmler M, Elvers-Schreiber A, Suckau M, Mankertz A, Siedler A: Masernausbruch bei ungeimpften Berliner Kindern und Jugendlichen sowie weitere Masernfälle im Land Berlin, Januar bis Mitte April 2010. Epidemiologisches Bulletin, RKI, Berlin (2010): 140-3. Link:

http://www.rki.de/cln_169/nn_1759378/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2010/16/Tabelle.html?_nnn=true

- [7] Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten bei Menschen (Infektionsschutzgesetz - IfSG). Infektionsschutzgesetz vom 20. Juli 2000 (BGBl. I S. 1045), das zuletzt durch Artikel 2a des Gesetzes vom 17. Juli 2009 (BGBl. I S. 2091) geändert worden ist. Link: <http://bundesrecht.juris.de/ifsg/index.html>
- [8] Robert Koch-Institut: Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern. Ausgabe 2007. Link: http://www.rki.de/cln_160/nn_200532/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/IfSG/Falldefinition_templateId=raw,property=publicationFile.pdf/Falldefinition.pdf
- [9] Landesamt für Gesundheit und Soziales (LAGeSo): Pandemische Influenza Labor-Serosurvey in Berlin (PILS-Berlin). LAGeSo, Berlin (2010). Link: http://www.berlin.de/imperia/md/content/lageso/behinderte/pils_berlin_information_v1_20100819.pdf?download.html
- [10] Novel Swine-origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team: Emergence of a novel swine-origin influenza A virus in humans. N Engl J Med 2009;360:159-63
- [11] World Health Organization (WHO): Seroepidemiological studies of pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus. Weekly Epidemic Rec 2010; 85(24):229-36
- [12] Amt für Statistik Berlin Brandenburg: Bevölkerung von Berlin (Stand: 31.12.2009). Statistischer Bericht A I 3 – j / 09 (Oktober 2010). Link: <http://www.statistik-berlin-brandenburg.de/>
- [13] Kassenärztliche Vereinigung Berlin, Arztsuche. Link: <http://www.kvberlin.de/60arztsuche/index.html>
- [14] Andrews N, Pebody RG, et al (2000): The European Sero-Epidemiology Network: Standardizing the enzyme immunoassay results for measles, mumps and rubella. Epidemiol. Infect. 125 (1):127-41