ROBERT KOCH INSTITUT

RKI-Ratgeber Infektionskrankheiten – Merkblätter für Ärzte

Die Herausgabe dieser Reihe durch das Robert Koch-Institut erfolgt auf der Grundlage des § 4 IfSG. Praktisch bedeutsame Angaben zu wichtigen Infektionskrankheiten sollen aktuell und konzentriert der Orientierung dienen. Die Beiträge werden in Zusammenarbeit mit den Nationalen Referenzzentren, Konsiliarlaboratorien und weiteren Experten erarbeitet. Die Publikation erfolgt im *Epidemiologischen Bulletin* und im Internet (http://www.rki.de). Eine Aktualisierung erfolgt nach den Erfordernissen, aktualisierte Fassungen ersetzen die älteren.

Röteln (Rubella)

(Erstveröffentlichung im Epid. Bull. 19/2001; letzte Aktualisierung: November 2003)

Erreger

Das Rötelnvirus ist ein genetisch stabiles RNA-Virus, das in der Familie der Togaviridae dem Genus Rubivirus zugeordnet wird. Das sphärische Viruspartikel (50–70 nm) besteht aus der Lipidhülle mit den Glykoproteinen E1 und E2 und einem isometrischen Nukleokapsid aus Coreprotein, das die Einzelstrang-RNA positiver Polarität umgibt. Das Strukturprotein E1 besitzt Hämagglutininfunktion und ist deshalb einerseits für die Infektion der Wirtszellen, andererseits für die Diagnostik von großer Bedeutung. Es bildet im reifen Virion Heterodimere mit E2 und ist in dieser Konfiguration Ziel neutralisierender und hämagglutinationshemmender Antikörper. Es existiert nur ein Serotyp. Obwohl es strukturelle Verwandtschaft zu den von Arthropoden übertragenen Alphaviren der Familie der Togaviren gibt, sind keine Kreuzreaktionen zu diesen Viren nachgewiesen. Der Mensch ist der einzige bekannte natürliche Wirt für das Rötelnvirus.

Vorkommen

Das Rötelnvirus ist weltweit endemisch verbreitet. In Populationen, in denen nicht geimpft wird, erfolgen 80–90 % der Infektionen im Kindesalter. In gemäßigten Klimazonen wird im Frühjahr die höchste Erkrankungshäufigkeit beobachtet. In Deutschland (BRD) wurde 1974 die Rötelnimpfung eingeführt. Sie wird seit 1980 als Kombinationsimpfung (mit Masern und Mumps) empfohlen. In der DDR war die Rötelnimpfung nicht allgemein verfügbar. Seit 1990 wird auch in den neuen Bundesländern die MMR-Impfung angewendet. Wie in Westdeutschland hat sie im Vergleich zur Vorimpfära zu einem deutlichen Rückgang der Rötelnmorbidität geführt.

Zur Immunitätslage in Deutschland liegen Seroprävalenzstudien aus den Jahren 1990 bis 1998 vor: Selektive Impfungen von jungen Mädchen und Frauen ab dem 13. Lebensjahr haben in der weiblichen Bevölkerung erreicht, dass die bei der natürlichen Durchseuchung noch bestehenden Immunitätslücken im jungen Erwachsenenalter zunehmend besser geschlossen wurden. 1998 waren bei den 18- bis 30-jährigen Frauen nur bei 0,8–3 % keine Antikörper gegen Rötelnvirus nachzuweisen; das sind allerdings immer noch 52.000 bis 194.000 junge Frauen (bei den Männern gleichen Alters waren 5–13 % seronegativ).

So kommt es trotz der allgemein verfügbaren Impfprophylaxe in Deutschland immer noch zu konnatalen Rötelnerkrankungen. Im Jahr 1999 wurden vier, im Jahr 2000 fünf Fälle gemeldet; es gibt allerdings Hinweise auf eine erhebliche Untererfassung. Auf der Basis von Laborbefunden (G. Enders, Stuttgart) wird geschätzt, dass die Zahl der Erkrankungen möglicherweise um den Faktor 10 höher liegt. Nach Einführung der Meldepflicht von konnatalen

Rötelninfektionen nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) im Jahre 2001 wurden in den Jahren 2001 und 2002 je eine Rötelnembryopathie gemeldet.

Im Vergleich zu Ländern wie Finnland, Schweden oder den USA, die der Elimination der konnatalen Röteln nahe sind, besteht in Deutschland im Kindes- und Jugendalter gegenwärtig noch ein erhebliches Potenzial von Empfänglichen. Die endemische Viruszirkulation hält an und gefährdet die Frauen in der Frühschwangerschaft, die Hauptzielgruppe der Rötelnprophylaxe. Erst wenn Impfraten von über 90 % der Kleinkinder im Laufe des 2. Lebensjahres erreicht werden, können auch in Deutschland die konnatalen Röteln ausgerottet werden. Die WHO hat das Ziel formuliert, das kongenitale Rötelnsyndrom (CRS) in Europa bis zum Jahre 2010 zu eliminieren.

Reservoir
Der einzige natürliche Wirt ist der Mensch.

Infektionsweg
Die Übertragung erfolgt aerogen durch Tröpfcheninfektion. Das Virus dringt in die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes ein, vermehrt sich vornehmlich im lymphatischen Gewebe und führt zu einer ausgeprägten Virämie mit der Möglichkeit der diaplazentaren Übertragung in der Schwangerschaft.

Inkubationszeit
Die Inkubationszeit beträgt 14–21 Tage.

Dauer der Ansteckungsfähigkeit
Die Ansteckungsfähigkeit besteht bereits eine Woche vor Ausbruch des Exanthems und dauert bis zu einer Woche nach dem Auftreten des Exanthems.

Klinische Symptomatik
Die Röteln sind eine klassische „Kinderkrankheit“. Etwa 50 % der Infektionen im Kindesalter verlaufen asymptomatisch. Die Erkrankung ist durch ein kleinfleckiges makulöses oder makulopapulöses Exanthem gekennzeichnet, das im Gesicht beginnt, sich über Körper und Extremitäten ausbreitet und nach 1–3 Tagen wieder verschwindet. Weiter können Kopfschmerzen, subfebrile Temperaturen, Lymphknotenschwellungen (besonders der nuchalen und retroaurikulären Lymphknoten), ein leichter Katarrh der oberen Luftwege und eine Konjunktivitis auftreten.

Seltene (jedoch mit zunehmendem Lebensalter der erkrankten Person häufigere) Komplikationen sind Arthritiden, Bronchitis, Otitis, Enzephalitis, Myo- und Perikarditis. Durch eine Thrombozytopenie können Purpura und Hämorrhagien entstehen.

Obwohl eine postnatale Rötelninfektion selten mit Komplikationen einhergeht, verursacht eine über die Plazenta der Mutter erfolgte Infektion des sich entwickelnden Fetus schwere Schäden, deren Häufigkeit und Schweregrad vom Infektionszeitpunkt während der Schwangerschaft abhängen (beobachtet wurden Schäden in 90% bei Infektionen in den ersten 8 Schwangerschaftswochen, Schäden in 25%–35% bei während des zweiten Trimesters). Eine

Rötelnprimärinfektion im 1.–4. Schwangerschaftsmonat kann zum Spontanabort, zur Frühgeburt oder zum **CRS** führen. Die im Stadium der Organogenese entstehenden Schäden beinhalten in der Regel die klassische Trias mit Defekten an Herz (offener Ductus arteriosus), Augen (Katarakt) und Ohren (Innenohrtaubheit) – das **Gregg-Syndrom**. Weitere mögliche Folgen sind ein geringes Geburtsgewicht, thrombozytopenische Purpura, Hepatosplenomegalie, Enzephalitis, Hepatitis, Myokarditis oder Mikrozephalie. So löst eine Infektion des Fetus in der 4. Gestationswoche das Vollbild der Erkrankung aus, während z. B. durch eine Infektion in der 20. Woche eine isolierte Taubheit entstehen kann. Die Gesamtletalität des CRS beträgt 15–20 %. – Trotz hoher Titer spezifischer neutralisierender Antikörper können Kinder mit CRS das Rubellavirus aus dem Respirationstrakt und über den Urin bis zu einem Alter von 2 Jahren ausscheiden.

Diagnostik
Eine Diagnose aufgrund des klinischen Bildes ist sehr unzuverlässig; ähnliche Exantheme können bei einigen anderen fieberhaften Erkrankungen auftreten (z. B. Masern, Ringelröteln, Scharlach) oder auch arzneimittelbedingt sein. Bei wichtigen Entscheidungen wie Rötelnverdacht bzw. -kontakt bei einer Schwangeren und dem klinischen Verdacht auf konnatale Röteln sollte daher unbedingt eine serologische Abklärung erfolgen. Die Immunität gegenüber Rötelnvirus sollte möglichst vor Eintritt einer Schwangerschaft geprüft werden, um gegebenenfalls noch impfen zu können.

Generell wird die Diagnose einer akuten Infektion durch den Nachweis von virusspezifischen IgM-Antikörpern (z.B. mittels ELISA) gestellt. Allerdings können falsch positive Befunde auftreten durch lang persistierendes IgM, durch polyklonale Stimulierung bzw. Kreuzreaktion mit anderen Viren (Parvovirus B19, EBV) oder Rheumafaktoren. Die Anwendung von μ-*capture assays* zum IgM-Nachweis, die Testung der Avidität des Rötelnvirus-spezifischen IgG (niedrige Avidität zeigt eine akute Infektion an) und der Immunoblot zum Nachweis der Antikörper gegen die einzelnen Strukturproteine des Rötelnvirus können zur Sicherung der Diagnose beitragen.

Ein Serumpaar ist erforderlich wenn die akute Infektion über den ≥ 4fachen Anstieg der virusspezifischen IgG-Antikörper (z. B. ELISA) nachgewiesen werden soll. Zum Nachweis einer akuten Infektion können aber auch der Hämagglutinationshemmtest (HHT) oder der Hämolysis-in-Gel-Test (HIG) eingesetzt werden. Dies sind – wie der noch aufwendigere Neutralisationstest – funktionelle Tests. Der HHT gilt als Standardmethode und weist sowohl virusspezifische IgM- als auch IgG-Antikörper nach. Zur Bestimmung des Immunstatus werden der HHT (Immunität anzunehmen bei Titer ≥ 1:32) und/oder der ELISA (anti-Rötelnvirus-IgG > 15 IU/ml) eingesetzt.

Die Isolierung des Rubellavirus aus Rachenspülflüssigkeit, Harn und anderen Sekreten in Zellkulturen ist schwierig und aufwendig, kann aber, insbesondere bei konnatalen Infektionen in Speziallabors, durchgeführt werden.

Die **pränatale Diagnostik** kann bei fraglicher oder gesicherter Rötelninfektion einer Schwangeren durchgeführt werden. Möglich ist der Nachweis von Rötelnvirus (mittels Zellkultur und PCR) aus Chorion-Biopsiematerial oder Amnionflüssigkeit (pränatale

Frühdiagnostik) sowie ab 22. Schwangerschaftswoche zusätzlich die Untersuchung von Fetalblut (IgM-Test, PCR). Indikationsstellung, Materialentnahme und Labordiagnostik erfordern spezielle Erfahrung!

Therapie
Eine spezifische kausale Therapie der Rötelnvirusinfektion existiert nicht. Fieber, Arthritiden oder Arthralgien werden symptomatisch behandelt.

Präventiv- und Bekämpfungsmaßnahmen

1. Präventive Maßnahmen
Zur Prophylaxe der Röteln steht ein attenuierter Lebendimpfstoff zur Verfügung. Die Röteln-Schutzimpfung wird von der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut empfohlen. Sie sollte mit einer trivalenten Vakzine gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR-Impfstoff) durchgeführt werden. Die Impfung soll in der Regel zwischen dem 12. und dem 15. Lebensmonat, möglichst bis zum Ende des 2. Lebensjahres erfolgen, um den frühestmöglichen Impfschutz zu erreichen. Steht bei einem Kind die Aufnahme in eine Kindereinrichtung an, kann die MMR-Impfung auch ab dem 9. Lebensmonat erfolgen. Sofern die Erstimpfung vor dem 12. Lebensmonat durchgeführt wurde, muss die Impfung unbedingt bereits im 2. Lebensjahr wiederholt werden, da im 1. Lebensjahr persistierende maternale Antikörper die Impfviren neutralisieren können. Zur Erfassung von Nonrespondern (etwa 5 %) und damit zur Schließung von Immunitätslücken empfiehlt die STIKO generell eine 2. MMR-Impfung. Diese kann frühestens vier Wochen nach der 1. MMR-Impfung erfolgen; sie sollte möglichst bereits im 2. Lebensjahr, spätestens aber vor der Aufnahme in eine Kindereinrichtung durchgeführt werden. Aus epidemiologischer Sicht ist die Schuleingangsuntersuchung der späteste Zeitpunkt, die 2. MMR-Impfung zu veranlassen. Sollte auch dieser Termin versäumt worden sein, kann die 2. MMR-Impfung bis zum vollendeten 18. Lebensjahr nachgeholt werden; bei seronegativen Frauen auch noch später, damit der unverzichtbare Schutz vor einer Rötelnembryopathie gesichert ist. Auch bei anamnestisch angegebener Rötelnerkrankung sollte die 2. MMR-Impfung durchgeführt werden. Es gibt in der Fachliteratur keine Hinweise auf Nebenwirkungen nach mehrmaligen MMR-Impfungen. Eine Altersbegrenzung besteht nicht, die Impfung kann daher in jedem Alter erfolgen. Empfehlenswert ist die MMR-Impfung für alle ungeimpften Personen in Einrichtungen mit erhöhter Übertragungsgefahr wie Einrichtungen der Pädiatrie, der Geburtshilfe und der Schwangerenbetreuung sowie in Gemeinschaftseinrichtungen für das Vorschulalter und in Kinderheimen und selbstverständlich für alle seronegativen Frauen mit Kinderwunsch.

Das in Deutschland gegenwärtig zu lösende Problem besteht darin, die vorhandenen Impfempfehlungen erfolgreich umzusetzen. Während die 1. MMR-Impfung noch eine vergleichsweise hohe Akzeptanz besitzt (erreichte Impfraten um 80–85 %), sind die Impfraten der 2. MMR-Impfung immer noch sehr unbefriedigend. Der Impfschutz gegen Röteln liegt bei den Schulkindern in den alten Bundesländern noch um fast 10 % niedriger als in den neuen, da einige Eltern ihre Kinder nur gegen Masern und Mumps impfen lassen. Sowohl Ärzte als auch Eltern sollten berücksichtigen, dass die 2. MMR-Impfung zum Erreichen eines sicheren Immunschutzes unerlässlich ist.

Wirksame Hygienemaßnahmen zur Verhütung von Rötelninfektionen existieren nicht.

2. Maßnahmen für Patienten und Kontaktpersonen

Alle exponierten ungeimpften oder nur einmal geimpften Personen in Gemeinschaftseinrichtungen sollten möglichst frühzeitig eine MMR-Impfung erhalten. Ein Ausschluss von Erkrankten oder Kontaktpersonen von Gemeinschaftseinrichtungen aus epidemiologischen Gründen ist nicht erforderlich.

3. Maßnahmen bei Ausbrüchen

Das zuständige Gesundheitsamt sollte informiert werden, um neben einer Beratung ggf. Maßnahmen zur Verhütung der Weiterverbreitung einleiten zu können.

Meldepflicht

Nach § 7 Abs. 3 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) ist der direkte oder indirekte Nachweis des Rubellavirus bei konnatalen Infektionen nichtnamentlich direkt an das Robert Koch-Institut zu melden. Meldepflichtig sind die Leiter der Einrichtungen, an denen die Erregerdiagnostik durchgeführt wurde. Im RKI wird gegenwärtig eine Falldefinition für konnatale Röteln erarbeitet. Der einsendende Arzt ist verpflichtet, den Meldepflichtigen durch die Übermittlung der für die Meldung erforderlichen Informationen zu unterstützen. – In einigen Bundesländern existiert eine Meldepflicht für die Erkrankung an Röteln auf der Basis einer Länderverordnung (bzw. ist deren Einführung geplant).

Beratung und Spezialdiagnostik:

Nationales Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln
Robert Koch-Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin
Leitung: Frau Dr. A. Tischer
(Tel.: 0 18 88 . 7 54 – 25 16; Fax: 0 18 88 . 7 54 – 26 86)

Ausgewählte Informationsquellen:

1. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie e.V. (DGPI): Handbuch 2000 Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. 3. Aufl., München, Futuramed-Verl., 2000, S. 521–526
2. Harrison innere Medizin: Anthony S. Fauci (ed.) et al. (Hrsg. d. 14. dt. Ausg. W. E. Berdel). London Frankfurt a. M.; McGraw-Hill, 1999, S. 1336–1338
3. Chin J (ed.): Control of Communicable Diseases Manual. American Public Health Association, 2000, S. 435–440
4. Tischer A, Gerike E: Rötelnsituation in Deutschland. Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 2000, 12: 940–949
5. RKI: Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut/Stand: Juli 2003. Epid Bull 2003; 32: 245-259
6. RKI: Jahresbericht „Impfpräventable Krankheiten 2002“, Teil 1. Epid Bull 2003; 42: 335-340
7. RKI: Jahresbericht „Impfpräventable Krankheiten 2001“, Teil 1. Epid Bull 2002; 42: 350-353
8. RKI: Zur Eliminierung der Masern und der kongenitalen Röteln. Epid Bull 2000; 7: 53–55

Hinweise zur Reihe „Ratgeber Infektionskrankheiten“ bitten wir an das RKI, Abteilung für Infektionsepidemiologie (Tel.: 0 18 88 . 754 – 3312, Fax: 0 18 88 . 754 – 35 33) oder an die Redaktion des *Epidemiologischen Bulletins* zu richten.