



# Epidemiologisches Bulletin

1. Juni 2017 / Nr. 22

AKTUELLE DATEN UND INFORMATIONEN ZU INFektionsKRANKHEITEN UND PUBLIC HEALTH

## Beantwortung der Frage: Infektion mit Wildvirus oder Impfvirus als Ursache eines Masernexanthems

Neu entwickelte Diagnostik am NRZ für Masern, Mumps und Röteln

Die Masern sind eine hochansteckende virale Erkrankung, die zunächst mit unspezifischen Erkältungssymptomen wie Fieber, Husten, Schnupfen oder einer Bindehautentzündung einhergehen. Der charakteristische Hautausschlag entwickelt sich erst später; der Patient ist aber bereits in dieser Phase ansteckend. Masern-Erkrankungen können zu schweren Komplikationen wie z. B. Lungen- oder Gehirnentzündung führen. Schutz vor einer Masern-Erkrankung bietet die zweifache Masern-Impfung, die entsprechend den STIKO-Empfehlungen als MMR(V)-Kombinationsimpfung gegeben werden sollte (s. [www.rki.de/epidbull\\_34/2016](http://www.rki.de/epidbull_34/2016)). Der MMR-Lebendimpfstoff ist sicher und schützt zuverlässig vor einer Masern-Erkrankung und kann als Postexpositionsprophylaxe, wenn er innerhalb von drei Tagen nach Kontakt gegeben wird, eine Erkrankung verhindern oder abschwächen.

Besteht ein Masern-Verdacht, muss der Patient isoliert werden bis das Ergebnis der Laboruntersuchung vorliegt. Darüber hinaus müssen ungeschützte Kontaktpersonen möglichst schnell gefunden und über die Möglichkeit der Postexpositionsprophylaxe informiert werden. Bei ca. 5 % der gegen Masern Geimpften tritt nach 8–12 Tagen eine Impfreaktion auf, die klinisch nur schwer von einem echten Masernfall zu unterscheiden ist. Aufgrund der hohen Kontagiosität und des kurzen Zeitfensters für Maßnahmen ist die Differenzierung von Impfreaktion und einer Erkrankung an Masern im zeitlichen Zusammenhang mit einer Masern-Impfung eine drängende Aufgabe.

Bislang erfolgte diese Art der Differenzierung durch eine Genotypisierung im Nationalen Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln (NRZ MMR) am Robert Koch-Institut (RKI) in Berlin. Dazu müssen PCR-Proben (Rachenabstrich oder Urin) eingesendet werden. Lässt sich das Masern-Virusgenom in der Probe nachweisen, wird in einer zweiten Reaktion ein 450-nt (nt = Nukleotid) Abschnitt des Masern-Virusgenoms sequenziert und eine phylogenetische Einordnung durchgeführt. Das Ergebnis liegt frühestens nach zehn Werktagen vor. Damit konnte die Frage nach einer möglichen Infektion mit dem Masern-Wildvirus bislang nur retrospektiv beantwortet werden, denn wenn die Information vorlag, war der Patient schon nicht mehr ansteckend.

Masern-Impfstoffe beinhalten ein abgeschwächtes Lebendvirus, das dem Genotyp A zugeordnet wird. Die Attenuierung geht mit Veränderungen im Erbgut des Masern-Virus einher, anhand derer Impfviren von Wildviren unterschieden werden können. Wissenschaftler aus der Gruppe von Alberto Severini in Kanada haben eine PCR-Reaktion entworfen, die spezifisch das Impfvirus nachweist (MeVADiff-PCR), während Wildviren durch die Sequenzunterschiede nicht amplifiziert werden. Aufgrund der großen Sammlung an Patientenmaterialien und Virusisolaten konnte das NRZ MMR am RKI in Berlin gemeinsam mit den Masern-Referenzlaboratorien in Winnipeg, Kanada, und Atlanta, USA, einen umfassenden Beitrag zur Validierung dieser Differenzierungs-PCR leisten.<sup>1</sup>

Diese Woche 22/2017

Beantwortung der Frage:  
Infektion mit Wildvirus oder  
Impfvirus als Ursache eines  
Masernexanthems

Häufung fieberhafter Rhabdo-  
myolysen bei Geflüchteten aus  
Westafrika

Monatsstatistik nichtnamentlicher  
Meldungen ausgewählter  
Infektionen März 2017

Aktuelle Statistik meldepflichtiger  
Infektionskrankheiten  
18. Woche 2017



	Genotyp A (Vakzine)	Andere Genotypen (Wildvirus)
Positiv	138	1
Negativ	9	219
<b>Summe</b>	<b>147</b>	<b>220</b>

**Tab. 1:** Validierung einer Differenzierungs-PCR zum Nachweis von Impfviren (Genotyp-A-Proben aus der Masern-Surveillance n = 147 und Patienten-Materialien n = 220)

Insgesamt wurden von den drei Referenzlaboratorien 147 Proben aus der Masern-Surveillance mit der Differenzierungs-PCR untersucht, die zuvor in einem der drei Referenzlabore als Genotyp A und damit als Impfvirus charakterisiert worden waren. Das Impfvirus wurde in 138 Fällen nachgewiesen (s. Tab. 1). Die neun Materialien ohne Nachweis waren überwiegend durch eine geringe Viruslast charakterisiert. Darüber hinaus wurden 220 Patienten-Materialien bzw. Virusisolate von Wildviren verschiedener Genotypen untersucht (B2, B3, C1, C2, D2, D3, D4, D5, D6, D7, D8, D9, D10, E, G1, G2, H1 und H2). Dabei handelte es sich sowohl um aktuell zirkulierende Varianten als auch um ältere Viren, die seit Jahren nicht mehr nachgewiesen wurden. Mit Ausnahme einer Probe wurden die 220 Materialien mit der Differenzierungs-PCR negativ getestet. Die falsch-positiv getestete Probe war dem Genotyp D5 zugeordnet; eine Sequenzierung ergab keinen Anhaltspunkt für die Ursache des falsch-positiven Ergebnisses. Damit weist die Differenzierungs-PCR Impfviren mit einer Spezifität von 99 % und einer Sensitivität von 94 % nach.

Die validierte MeVADiff-PCR wird inzwischen als Routineverfahren im NRZ MMR eingesetzt. Von den 20 Masern-Verdachtsfällen im zeitlichen Zusammenhang zur Impfung wurde in drei Fällen das Impfvirus mit dieser PCR nachgewiesen. Die übrigen 17 Materialien waren in der Differenzierungs-PCR negativ (s. Tab. 2). Die nachfolgende Genotypisierung bestätigte die Ergebnisse der Differenzierungs-PCR: In 16 Fällen wurde Wildvirus bei negativer Differenzierungs-PCR ermittelt. In einem Fall ergab die Genotypisierung Impfvirus, die MeVADiff-PCR war hier auch positiv ausgefallen. In drei Fällen war die Genotypisierung nicht möglich. Diese Fälle waren meist durch eine späte Abnahme der Proben und einen hohen cT-Wert ( $> 31$ ; cT = cycle threshold) gekennzeichnet. Die Viruslast war in diesen Fällen für eine Genotypisierung offensichtlich nicht ausreichend. Dies unterstreicht die Bedeutung der frühzeitigen Probennahme, wenn masernartige Symptome im zeitlichen Zusammenhang mit einer MMR-Impfung auftreten.

Mit der Etablierung der Masern-Differenzierungs-PCR kann eine für das Management von Masern-Erkrankungen wichtige Information<sup>2</sup> zeitnah erarbeitet und weitergegeben werden: Durch Einführung dieser Methode sind wir in der Lage, dem zuständigen Gesundheitsamt innerhalb kurzer Zeit mitzuteilen, ob es sich a) um Masern handelt und ob b) das Impfvirus nachgewiesen wurde. Bei Eingang des Untersuchungsmaterials bis 9.00 Uhr ist meist am Nachmittag des ersten Untersuchungstages bekannt, ob Masern-Viren nachgewiesen wurden. Das Ergebnis der

Nr.	Datum	Zeitlicher Abstand zw. Exanthembeginn und Probenentnahme (Tage)	Ergebnis diagn. PCR	Material	cT*-Wert	Ergebnis Diff.-PCR	Sequenzierung	Interpretation
1	14.7.2016	0	positiv	Rachenabstrich	28,26	negativ	D8	Wildtyp
2	14.7.2016	0	positiv	Rachenabstrich	26,02	negativ	D8	Wildtyp
3	28.7.2016	0	positiv	Rachenabstrich	19,48	negativ	D8	Wildtyp
4	1.8.2016	0	positiv	Urin	27,77	negativ	D8	Wildtyp
5	9.8.2016	k.A.	positiv	Rachenabstrich	28,69	negativ	D8	Wildtyp
6	9.8.2016	0	positiv	Rachenabstrich	22,31	negativ	D8	Wildtyp
7	1.9.2016	0	positiv	Rachenabstrich	26,18	negativ	D8	Wildtyp
8	11.10.2017	2	positiv	Rachenabstrich	30,51	negativ	D8	Wildtyp
9	7.11.2016	2	positiv	Rachenabstrich	34,46	positiv	ohne Ergebnis	vermutlich Impfstamm
10	1.12.2016	1	positiv	Rachenabstrich	26,47	negativ	D8	Wildtyp
11	2.12.2016	0	positiv	Rachenabstrich	25,94	negativ	B3	Wildtyp
12	22.12.2016	k.A.	positiv	Rachenabstrich	28,16	positiv	A	Impfstamm
13	31.1.2017	5	positiv	Rachenabstrich	21,08	negativ	B3	Wildtyp
14	2.2.2017	1	positiv	Rachenabstrich	24,06	negativ	D8	Wildtyp
15	2.2.2017	k.A.	positiv	Rachenabstrich	22,63	negativ	D8	Wildtyp
16	6.2.2017	2	positiv	Rachenabstrich	24,88	negativ	D8	Wildtyp
17	10.3.2017	5	positiv	Rachenabstrich	31,26	negativ	ohne Ergebnis	vermutlich Wildtyp
18	14.3.2017	4	positiv	Rachenabstrich	34,97	positiv	ohne Ergebnis	vermutlich Impfstamm
19	23.3.2017	2	positiv	Rachenabstrich	20,39	negativ	D8	Wildtyp
20	23.3.2017	3	positiv	Urin	23,36	negativ	B3	Wildtyp

**Tab. 2:** Masern-Verdachtsfälle im zeitlichen Zusammenhang zur Impfung n = 20; Vergleich der Ergebnisse von diagnostischer PCR, Differenzierungs-PCR und Sequenzierung

\*cT = cycle threshold

Differenzierungsreaktion liegt am Nachmittag des folgenden Tages vor. Fällt die Differenzierungs-PCR negativ aus, besteht ein begründeter Verdacht auf eine Wildvirusinfektion. Der Laborbefund wird von uns nachfolgend durch die Genotypisierung untermauert, das Ergebnis der Genotypisierung liegt frühestens nach zwei Wochen vor. Nach Übermittlung des Ergebnisses von Masern-PCR und Differenzierungsreaktion kann vom Gesundheitsamt umgehend über Maßnahmen wie Ausschluss von Gemeinschaftseinrichtungen oder Impfungen entschieden werden.

Wie bei allen im NRZ durchgeführten PCR-Verfahren zum Nachweis des Virusgenoms wird auch für die Differenzierungs-PCR Rachenabstrich oder Urin eingesetzt. **Serum ist für diesen Nachweis ungeeignet.** Das NRZ MMR berät beim Auftreten eines Masern-Verdachtsfalls im zeitlichen Zusammenhang zu einer MMR-Impfung gerne telefonisch.

**Literatur**

- Roy F, Mendoza L, Hiebert J, McNall RJ, Bankamp B, Connolly S, Lüdde A, Friedrich N, Mankertz A, Rota PA, Severini A: Rapid Identification of Measles Virus Vaccine Genotype by Real-Time PCR. *J Clin Microbiol* 2017;55(3):735–743. doi: 10.1128/JCM.01879-16. Epub 2016;16
- Hacker JK: Progress towards Rapid Detection of Measles Vaccine Strains: a Tool To Inform Public Health Interventions. *J Clin Microbiol* 2017;55(3):686–689. doi: 10.1128/JCM.02329-16. Epub 2016;21

■ Prof. Annette Mankertz  
 Robert Koch-Institut | Abteilung für Infektionskrankheiten  
 FG 12 Masern, Mumps, Röteln und Viren bei Abwehrschwäche |  
 Nationales Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln  
 Korrespondenz: MankertzA@rki.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:  
 Mankertz A: Beantwortung der Frage: Infektion mit Wildvirus oder Impfvirus als Ursache eines Masernexanths  
*Epid Bull* 2017;22:201–203 | DOI 10.17886/EpiBull-2017-030.2

**Nationales Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln**

Institution: Robert Koch-Institut | Fachgebiet 12  
 Seestraße 10 | 13353 Berlin  
 Homepage: [www.rki.de/nrz-mmr](http://www.rki.de/nrz-mmr)  
 Ansprechpartner: Prof. Annette Mankertz  
 Telefon: +49 (0)30 18754–2516; –2308  
 E-Mail: [MankertzA@rki.de](mailto:MankertzA@rki.de)

**Leistungsangebot**

- ▶ Beratung für diagnostische Laboratorien, klinisch tätige Ärzte und den öffentlichen Gesundheitsdienst zu Fragen:
  - der Diagnostik der akuten Infektion mit Masern-, Mumps- und Rötelnviren,
  - der Immunität gegenüber Masern, Mumps, Röteln,

- bezüglich Impfkomplikationen und bei Fällen von Impfversagen.
- ▶ Diagnostik bei Verdacht auf Masern-, Mumps- bzw. Rötelerkrankung:
  - Diagnostik bei Geimpften sowie Differenzierung zwischen Wild- und Impfviren,
  - direkter und indirekter Nachweis von Masern-, Mumps- bzw. Rötelerkrankungen mit serologischen, Zellkultur-basierten und molekularbiologischen Methoden,
  - Unterstützung bei der labordiagnostischen Abklärung von Ausbrüchen und Infektionsketten durch Genotypisierung,
  - Feindiagnostik bei Masern-, Mumps- und Rötelnverdacht insbesondere bei Schwangeren.
- ▶ Abgabe von charakterisierten Virusstämmen und Referenzseren.

Aktuelle Statistik meldepflichtiger Infektionskrankheiten										Berichtsmonat: März 2017 (Datenstand: 1. Juni 2017)					
Nichtnamentliche Meldungen des Nachweises ausgewählter Infektionen gemäß § 7 (3) IfSG nach Bundesländern															
(Hinweise zu dieser Statistik s. <i>Epid. Bull.</i> 41/01: 311–314)															
Land	Syphilis			HIV-Infektion			Malaria			Echinokokkose			Toxoplasm., konn.		
	2017	2016	2015	2017	2016	2015	2017	2016	2015	2017	2016	2015	2017	2016	2015
	März	Jan.–März	Jan.–März	März	Jan.–März	Jan.–März	März	Jan.–März	Jan.–März	März	Jan.–März	Jan.–März	März	Jan.–März	Jan.–März
Baden-Württemberg	47	172	183	19	82	118	4	22	13	1	2	7	0	0	0
Bayern	68	225	262	25	105	144	14	36	26	0	1	14	0	0	0
Berlin	124	367	309	26	91	89	2	11	22	0	0	1	0	0	0
Brandenburg	8	20	27	2	16	12	1	2	3	0	0	0	0	0	0
Bremen	6	11	11	3	7	7	0	7	5	0	0	0	0	0	0
Hamburg	35	95	83	13	48	62	3	16	14	0	0	0	0	0	0
Hessen	22	101	121	8	45	67	3	15	13	1	1	7	0	0	0
Mecklenburg-Vorpommern	5	21	26	2	9	16	0	3	0	0	0	0	0	0	1
Niedersachsen	36	106	124	18	49	53	4	15	10	1	1	3	0	0	2
Nordrhein-Westfalen	132	459	374	42	147	209	12	36	41	0	1	5	0	0	0
Rheinland-Pfalz	15	47	63	12	32	36	4	6	8	0	1	2	0	0	0
Saarland	1	13	31	1	7	5	1	3	0	0	0	0	0	0	0
Sachsen	23	74	96	18	34	35	5	7	2	0	0	2	0	0	0
Sachsen-Anhalt	14	46	24	6	14	12	3	4	1	0	0	0	0	0	0
Schleswig-Holstein	15	41	21	4	11	15	0	2	2	0	0	0	0	0	0
Thüringen	2	19	21	2	9	7	0	0	0	0	0	1	0	0	0
<b>Deutschland</b>	<b>553</b>	<b>1.817</b>	<b>1.776</b>	<b>201</b>	<b>706</b>	<b>887</b>	<b>56</b>	<b>185</b>	<b>160</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>42</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>