

NATIONALES REFERENZZENTRUM FÜR MASERN, MUMPS, RÖTELN

Tätigkeitsbericht des NRZ MMR für die Jahre 2017 und 2018

Inhalt

I	Zusammenfassung	3
2	Arbeiten zur Entwicklung bzw. Verbesserung diagnostischer Verfahren	4
2.1	Feintypisierung von Masernviren im MF-Fenster.....	4
2.2	Die PCR-basierte Differenzierung von Masernimpf- und -wildviren bewährt sich	4
2.3	Die standardisierte Benennung von Masernvirus-Sequenzvarianten wird weitergeführt.....	5
2.4	Genotypisierung aus Serum	5
3	Diagnostik und Feintypisierung von Masern, Mumps und Röteln	5
3.1	Masern.....	5
3.2	Röteln	11
3.3	Mumps	11
4	Beratungstätigkeit für ÖGD, Laboratorien, niedergelassene Ärzte, Kliniken und Forschungsinstitute. Durchführung von Weiterbildungen und Öffentlichkeitsarbeit	13
5	Analyse von Impfversagen bei Masern	13
6	Projekte zur viralen Pathogenese und Virulenz	13
7	Anhang	15
8	Publikationen zum Thema Masern, Mumps, Röteln aus 2017 und 2018	17
	Impressum	19

1 Zusammenfassung

Im NRZ MMR werden von Gesundheitsämtern, Ärzten und Kliniken eingesendete Proben zu Masern-, Mumps- und Rötelnverdachtsfällen untersucht und die nachgewiesenen Viren molekular charakterisiert. Für die Jahre 2017 und 2018 stand wiederum die molekulare Surveillance der Masern im Fokus unserer Arbeit. Für Deutschland wurden in den beiden Jahren für Masern und Mumps mittlere Erkrankungszahlen, für Röteln niedrige Fallzahlen gemeldet.

Tabelle 1:

Überblick über gemeldete und im NRZ MMR untersuchte und bestätigte Fälle von Masern, Mumps und Röteln. Stand der IfSG-Meldungen vom 15.1.2019

	2017			2018		
	IfSG Meldungen	Einsendungen NRZ	Bestätigte Fälle	IfSG Meldungen	Einsendungen NRZ	Bestätigte Fälle
Masern	924	660	327 (50 %)	542	537	266 (50 %)
Mumps	649	338	31 (9 %)	532	235	19 (8 %)
Röteln	73	58	1	58	82	1

Für Masern wurde für die Jahre 2017 und 2018 eine Bestätigungsrate von 50 % ermittelt, bei Mumps ist die Bestätigungsrate deutlich geringer (<10 %) und für Röteln wurde jeweils ein Fall pro Jahr bestätigt. Es erscheint aufgrund der geringen Bestätigungsrate durch das NRZ fraglich, ob es sich bei den nach IfSG gemeldeten Mumps- und Rötelnfällen um tatsächliche Erkrankungen handelt.

Die in 2017 für 269 Fälle durchgeführte Bestimmung des Masernvirus-Genotyps zeigte ausschließlich die Genotypen B3 (184 Nachweise) und D8 (85 Nachweise). In 2018 traten bei den 233 untersuchten Fällen die gleichen Genotypen, es dominierte D8 (63 x B3, 170 x D8). Die 12 (8) Fälle, für die der Mumpsvirus-Genotyp bestimmt werden konnte, zeigten den Genotyp G und einmalig den Genotyp C. Ein sporadisch in 2017 aufgetretener Rötelnfall zeigte den Genotyp 1G.

Für den Stand der Masernelimination ist die Länge der Transmissionsketten ein Indikator mit steigender Bedeutung, da der Nachweis einer Masernvirus-Sequenzvariante für mehr als 12 Monate nicht vereinbar mit dem Eliminationsziel ist. Aus diesem Grund haben wir die molekulare Surveillance erweitert und kartieren zusätzlich zur N-450 Sequenz einen Bereich von 1000 nt (M-F Region). Unter Heranziehung dieser stärker stratifizierten Daten deutet sich an, dass sich Transmissionsketten, die bisher als endemisch eingestuft wurden, aus unterschiedlichen Varianten zusammensetzen.

Die Auswertung der NRZ-Einsendungen zum Impfversagen bei Masern zeigt, dass primäres Impfversagen in einem lokalen Ausbruch Ende 2016 eine Rolle spielte. Sekundäres Impfversagen wird nur gelegentlich beobachtet und betrifft zumeist Jugendliche und Erwachsene, die in der Kindheit eine oder zwei Masernimpfungen erhalten hatten und bei denen die letzte Impfung länger zurückliegt.

Fazit

Die Zahl der Masernfälle lag 2017 und 2018 in Deutschland auf mittlerem Niveau.

Die molekulare Surveillance ergab eine Zirkulation unterschiedlicher B3- und D8-Varianten, die erweiterte molekulare Surveillance ergab keine Anhaltspunkte dafür, dass eine Variante > 12 Monaten zirkulierte.

Impfversagen bei Masern sind weiterhin seltene Ereignisse. Die in einem regionalen Ausbruch zum Jahresende 2016 beobachtete hohe Anzahl von primärem Impfversagen bei Patienten mit zwei dokumentierten MMR-Impfungen ist nicht auf einen Impfdurchbruch, sondern vermutlich auf Probleme mit Kühlkette oder Handhabung des Impfstoffs zurückzuführen.

Die niedrige Bestätigungsrate für Einsendungen mit Verdacht auf Mumps lässt die hohe Zahl der gemeldeten Erkrankungen zweifelhaft erscheinen. Für Röteln ist aufgrund der äußerst niedrigen Zahl von bestätigten Fällen eine molekulare Surveillance kaum möglich. Eine Einschätzung zum Stand der Rötelnelimination erscheint schwierig.

2 Arbeiten zur Entwicklung bzw. Verbesserung diagnostischer Verfahren

2.1 Feintypisierung von Masernviren im MF-Fenster

Das NRZ führt die Genotypisierung für Masernviren nach dem standardisierten WHO-Protokoll durch und erfasst dabei einen variablen Bereich von 450 nt im N-Gen. Mit dieser Methode können die Übertragungswege von Masernviren nachverfolgt werden, sie ist aber nicht empfindlich genug, multiple Importe sehr ähnlicher Viren innerhalb eines Ausbruchsgeschehens zu unterscheiden.

Für die Transmissionsketten der Varianten „D8-Rostov on Don“ aus dem Ausbruch 2014/15 und „B3-Dublin“ aus dem Jahr 2017/18 stellte sich die Frage, ob diese Viren länger als 12 Monate in Deutschland zirkulierten und damit eine endemische Übertragung initiierten. Deswegen haben wir für ca. 750 Masernviren der Varianten „D8-Rostov on Don“ bzw. „B3-Dublin“ zusätzlich zum N-450 Fenster den 1000 nt großen variablen Bereich aus dem M-F Fenster sequenziert, das den Übergang vom Matrixprotein- zum Fusionsprotein-Gen beinhaltet. Dies gelang bei rund der Hälfte der PCR-positiven Materialien. Die Auswertung ergab sowohl für „D8-Rostov on Don“ als auch für „B3-Dublin“ viele Subvarianten, von denen aber keine länger als 12 Monate nachgewiesen wurde. Damit ist für „B3-Dublin“ und „D8-Rostov on Don“ Endemizität nicht anzunehmen.

2.2 Die PCR-basierte Differenzierung von Masernimpf- und -wildviren bewährt sich

Für Patienten, bei denen ein Masernverdacht im zeitlichen Zusammenhang mit einer Masernimpfung steht, muss differenziert werden, ob eine Erkrankung oder eine Impfreaktion vorliegt, da je nach Ergebnis seitens des örtlichen Gesundheitsamts möglichst schnell Ausschlussmaßnahmen angeordnet werden müssen.

Wir verwenden seit Herbst 2016 eine PCR, die spezifisch das Impfvirus nachweist („MeV A Diff“-PCR, Roy *et al.*, 2017). Bislang wurden mehr als 60 Fälle untersucht. In 14 Fällen wurde das Impfvirus mit der Differenzierungs-PCR nachgewiesen; dem Gesundheitsamt konnte umgehend mitgeteilt werden, dass es sich um eine Impfreaktion handelt. In 43 Fällen war die diagnostische Masern-PCR positiv und die MeV A Diff-PCR negativ. Von diesen wurde in 37 Fällen durch nachfolgende Genotypisierung bestätigt, dass der Patient mit dem Wildvirus inkubiert war und die Impfung zu spät erfolgte.

2.3 Die standardisierte Benennung von Masernvirus-Sequenzvarianten wird weitergeführt

Im Jahr 2016 ist im globalen Labornetzwerk der WHO die Benennung von Masernvirus-Sequenzvarianten auf Basis der N-450 Region durch einen Zahlencode (Distinct sequence ID) eingeführt worden, wodurch die Nachverfolgung von Übertragungsketten erleichtert wird. Dem Masernvirus B3-Dublin ist die Distinct sequence ID 4299 zugeordnet. Es kann auch mit B3-4299 bezeichnet werden kann. Damit diese Verbesserung auch in Deutschland durch den ÖGD genutzt werden kann, meldet das NRZ den „Distinct sequence ID“ zusammen mit dem Masernvirus-Genotyp an die örtlichen Gesundheitsämter. Dies ermöglicht es, Ausbruchsgeschehen sowohl Bundesländer-übergreifend als auch im internationalen Zusammenhang zu verfolgen.

2.4 Genotypisierung aus Serum

Für die molekulare Surveillance ist es wichtig, PCR-taugliche Materialien von möglichst vielen Masernfällen zu erhalten. Es steht aber nicht immer Rachenabstrich oder Urin zur Verfügung. Wir haben deswegen in einem Pilotversuch die Möglichkeit eruiert, aus Serum zu genotypisieren. Dafür wurden 28 Seren ausgewählt, die mit einem positiven Rachenabstrich eingeschendet worden waren. Die Konzentration von Virusgenom liegt in Serum um den Faktor 10^3 niedriger als in Urin oder Abstrichmaterialien. Es zeigte sich, dass von 28 untersuchten Seren 11 in der diagnostischen PCR positiv waren und in 7 Fällen die Bestimmung des Genotyps möglich war. Damit besteht die Möglichkeit, in Einzelfällen zukünftig Seren zur Genotypisierung heranzuziehen, um Surveillancelücken zu schließen.

Stellungnahme zur Dauer der Untersuchungsverfahren

Die Durchführung der serologischen und molekularen Untersuchungen ist meist binnen 1 bis 2 Arbeitstagen abgeschlossen. Die Genotypisierung nimmt 10-15 Arbeitstage in Anspruch. In Ausbruchsfällen mit starkem Probenaufkommen kann es für die Genotypisierung zu längeren Bearbeitungsfristen kommen. Ein schriftlicher Laborbericht wird erstellt, wenn alle Serologie- und PCR-Ergebnisse vorliegen und per Post an den Einsender der Probe übermittelt. Bei begründeter dringlicher klinischer Fragestellung erfolgt eine telefonische Vorabauskunft oder eine Übermittlung des Laborberichts per crypt-share Server.

3 Diagnostik und Feintypisierung von Masern, Mumps und Röteln

3.1 Masern

Das NRZ MMR hat im Berichtszeitraum Einsendungen von 1197 Patienten mit Masernverdacht untersucht (660 in 2017 und 537 in 2018). Für insgesamt 593 Fälle wurde die Diagnose Masern bestätigt (327 in 2017 und 266 in 2018). Damit lag die Bestätigungsrate in beiden Jahren bei 50 %. Der Genotyp wurde am NRZ für insgesamt 476 Fälle mit Masernwildvirusinfektion bestimmt (257 in 2017 und 219 in 2018); das Impfvirus (Genotyp A) wurde bei 16 Patienten nachgewiesen (5 in 2017 und 11 in 2018). Für 26 weitere Fälle wurde das Masernwildvirus durch die Bayerische Landesstelle genotypisiert (12 in 2017 und 14 in 2018).

In einem reziproken Testansatz wurden zu Röteln eingeschendete Materialien mit negativem Ergebnis auf Masern untersucht. Im Jahr 2017 wurden von 22 mit Rötelnverdacht eingeschendeten Seren keines positiv getestet, wohingegen die Untersuchung von 46 negativen Röteln-PCR-Materialien einen Masernfall identifizierte. Im Jahr 2018 wurden 82 Einsendungen mit ausgeschlossenen Rötelnverdacht auf Masern getestet, ein positives Ergebnis wurde nicht erhalten.

B3 und D8 Varianten in 2017 und 2018

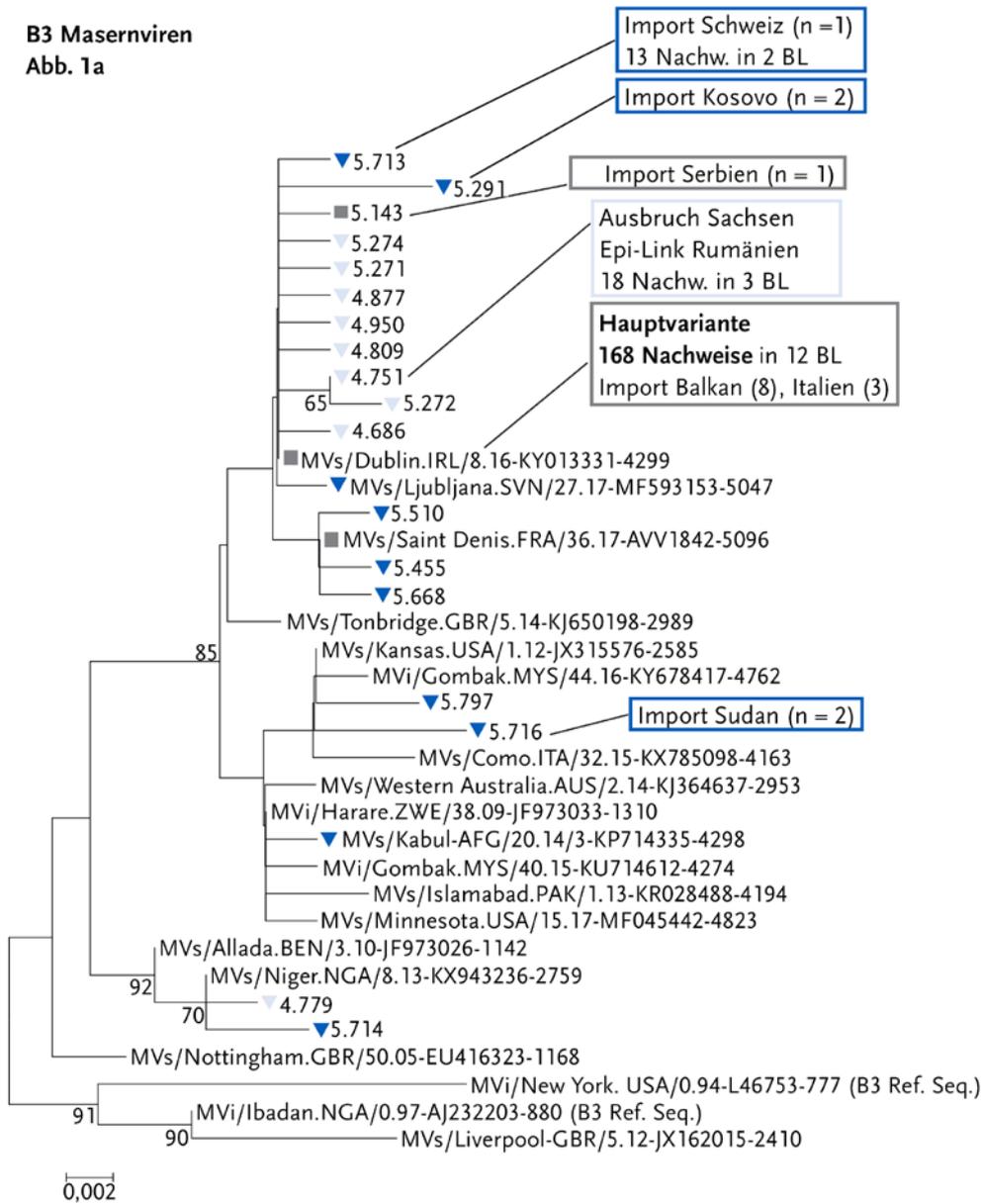
Die beobachtete Reduktion der Anzahl der weltweit nachgewiesenen MV-Genotypen von 24 auf nur noch vier im Jahr 2018 spiegelt den Fortschritt im Prozess der Masernelimination wider. Die MV-Genotypen B3, D8 und H1 zirkulieren großräumig, D9 wird nur noch punktuell nachgewiesen. In Europa waren die zuletzt beobachteten großen Ausbrüche mit B3 bzw. D8 assoziiert, die in Deutschland im Zeitraum 2017-2018 ausschließlich nachgewiesen wurden. Im Jahr 2017 dominierte der Genotyp B3 (Abb. 1a) mit 184 Nachweisen über D8 (Abb. 1b) mit 85 Nachweisen; in 2018 hatte sich dieses Verhältnis umgekehrt (170 x D8, 63 x B3). Von insgesamt 502 genotypisierten Fällen hatten 46 die Infektion im Ausland erworben (9,2 %); dabei überwogen Importe aus Ländern der WHO-Region Europa (N=35). Es wurden 22 Sequenzvarianten (basierend auf N=450) des Genotyps B3 und 27 Varianten des Genotyps D8 nachgewiesen. Die Mehrheit dieser Varianten wurde nur kurzzeitig (< 3 Monate) oder sporadisch beobachtet; 13 Varianten wurden über > 3 Monate bzw. für > 10 Fälle nachgewiesen (Abb. 2). Die Frage nach einer endemischen Transmission (über > 12 Monate) stellt sich für die Variante „B3-Dublin-4299“ und wird, je nach Entwicklung in 2019, möglicherweise auch für „D8-Gir Somnath-4683“ aktuell: Die Variante „B3-Dublin-4299“ dominierte im Zeitraum 2016-2018 die MV-Zirkulation in Europa. Sie verursachte eine Epidemie in Rumänien mit Sekundärausbrüchen in weiteren Balkan-Ländern sowie Ausbrüche in Italien. Die in Deutschland in 2017-2018 insgesamt nachgewiesenen 168 Fälle mit „B3-Dublin-4299“ waren auf 12 Bundesländer verteilt; die meisten Nachweise entfielen auf Nordrhein-Westfalen (N=73). Von Januar 2017 bis Mai 2018 wurde diese Variante fast lückenlos beobachtet. Über diesen Zeitraum waren 11 aus Balkan-Ländern (N=8) bzw. Italien (N=3) importierte Fälle verteilt (7 x in 2017, 4 x in 2018), sodass unabhängige Transmissionsketten vermutet werden. Die zur Feintypisierung aus der Sequenzierung der variablen Genomregion MF-NCR gewonnenen Daten unterstützen diese Vermutung. Sie zeigen eine Vielzahl von MF-NCR-Sequenzvarianten (Sub-Varianten von „B3-Dublin-4299“), die jeweils über einen deutlich kürzeren Zeitraum als 12 Monate nachgewiesen wurden. Die am häufigsten nachgewiesene Variante 17-00119 zirkulierte von Februar bis August 2017, weshalb eine endemische Transmission nicht anzunehmen ist.

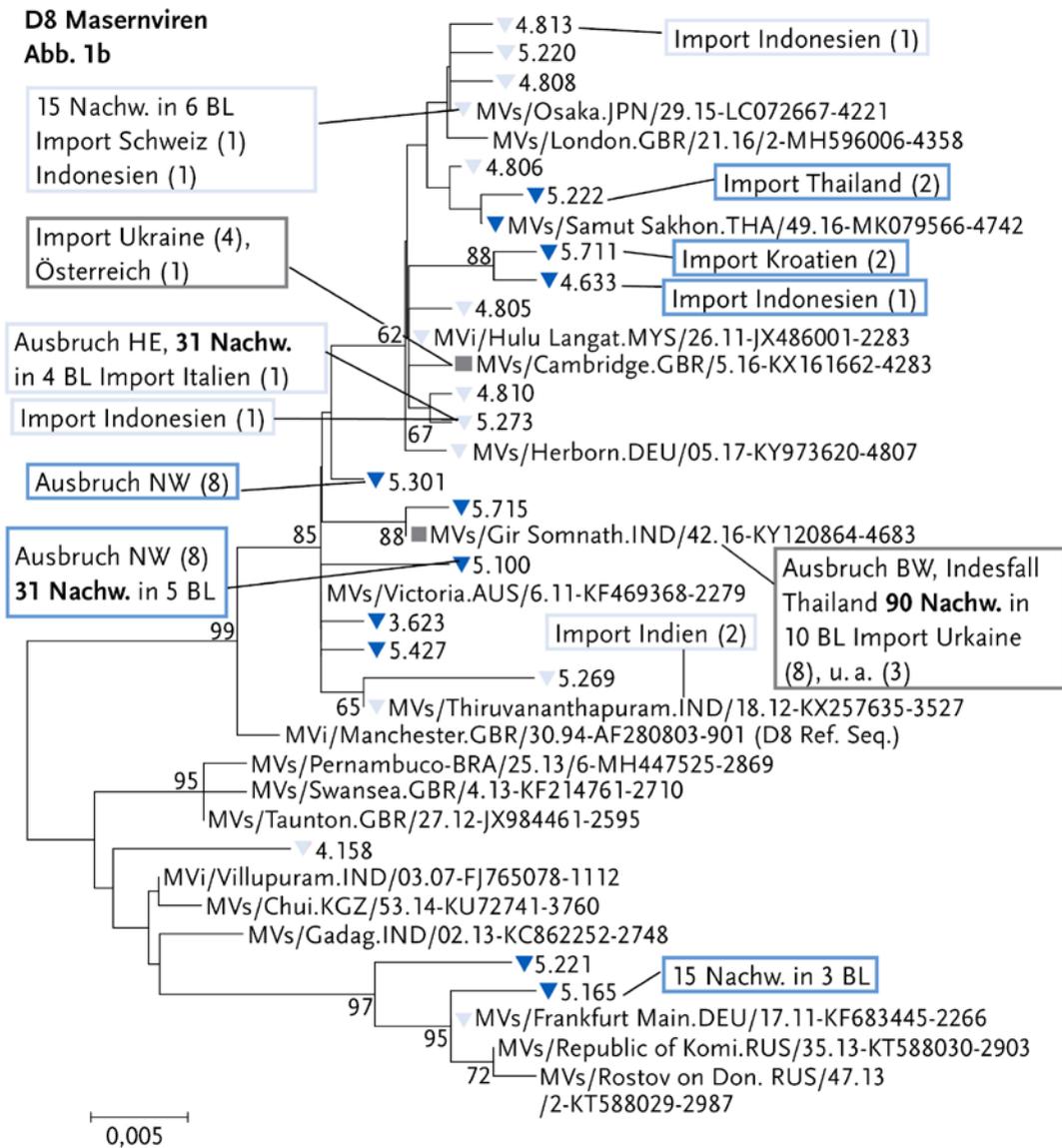
Die Variante „D8-Gir Somnath-4683“ zirkuliert seit Ende 2016 global und wurde in allen Teilen Europas beobachtet. Die in Deutschland in 2017-2018 insgesamt nachgewiesenen 90 Fälle dieser Variante waren auf 10 Bundesländer verteilt; die meisten Nachweise entfielen auf Baden-Württemberg (N=45) und Bayern (N=29). Bereits im März und April 2017 wurde „D8-Gir Somnath-4683“ in Berlin bei 4 Fällen nachgewiesen und dann erst wieder im März 2018 in Baden-Württemberg. Dort hatte ein Reisender aus Thailand eine Transmissionskette ausgelöst, der 32 Fälle zugeordnet wurden. Seit Juni 2018 wurden 12 weitere importierte Fälle registriert, die sich in der Ukraine infiziert hatten (N=8) bzw. in der Türkei, China, Monaco und Israel. Seit März 2018 wird „D8-Gir Somnath-4683“ kontinuierlich in Deutschland nachgewiesen (Stand Januar 2019). Durch die Sequenzierung der MF-NCR streben wir an, auch zur Länge dieser im März 2018 ausgelösten Transmissionskette eine Aussage zu gewinnen.

Die Variante „D8-Herborn-4807“ wurde in vier Bundesländern von Februar bis Mai 2017 nachgewiesen. Die Mehrzahl dieser Fälle (22 von 31) waren in Hessen in einem Krankenhausausbruch aufgetreten. Ein mit der Variante „D8-5100“ assoziierter Ausbruch lief in Nordrhein-Westfalen mit dem Schwerpunkt SK Köln im Zeitraum März bis September 2018 ab. Sporadisch wurde diese Variante in vier weiteren Bundesländern innerhalb dieses Zeitraumes beobachtet (N=31). Parallel zirkulierte eine weitere Variante des Genotyps D8 („D8-5301“, N=8) in Nordrhein-Westfalen, die ebenfalls hauptsächlich die Stadt Köln betraf.

Abb. 1: Phylogenetische Analyse der in Deutschland in 2017 (hellblau) und 2018 (blau) detektierten Masernvirus-Varianten auf Basis der N-450 Sequenz.

Eine graue Markierung steht für einen Nachweis in beiden Jahren. Die Referenzstämme für die Genotypen B3 (diese Seite) und D8 (nächste Seite) sind ausgewiesen.

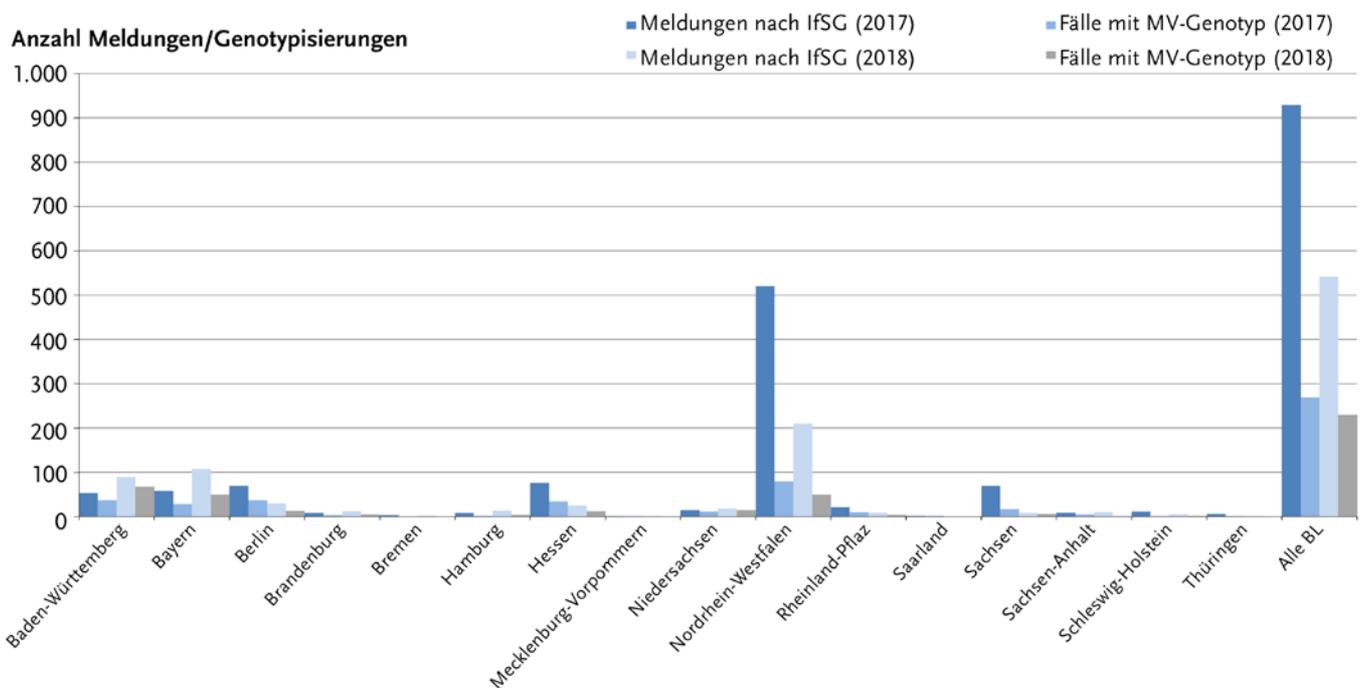




Repräsentativität der Daten zur molekularen Masern-Surveillance

Im NRZ MMR wird für jeden Masernvirus-Nachweis die Genotypisierung angestrebt. Bundesweit hat sich der Anteil der genotypisierten Masernfälle an den nach IfSG gemeldeten Fällen von 29 % (269 von 924 Fällen) in 2017 auf 43 % (233 von 542 Fällen) in 2018 erhöht. Eine Genotypisierungsquote von > 50 % erreichten im Jahr 2017 die Bundesländer Mecklenburg-Vorpommern (100 %, 1/1 Fall), Niedersachsen (73 %, 11/15 Fällen), Baden-Württemberg (70 %, 37/53 Fällen), Berlin (54 %, 37/69 Fällen) und Sachsen-Anhalt (56 %, 5/9 Fällen) und in 2018 Niedersachsen (83 %, 15/18 Fällen), Baden-Württemberg (76 %, 68/89 Fällen) und Sachsen (75 %, 6/8 Fällen) (Abb. 3). Die höchste Anzahl an genotypisierten Fällen lag im Jahr 2017 für Nordrhein-Westfalen (N=80) und in 2018 für Baden-Württemberg (N=68) vor. In Nordrhein-Westfalen, dem Bundesland mit der höchsten IfSG-Meldezahl in beiden Jahren stieg die Genotypisierungsquote von 15 % in 2017 (80/520 Fällen) auf 24 % in 2018 (50/210 Fällen) an.

Abb. 3: Gegenüberstellung der Masernmeldungen nach IfSG und Anzahl der im NRZ MMR/LGL Bayern erfolgten Genotypisierungen. Datenstand für die IfSG-Meldungen 15.1.2019



Einschätzung der Situation im Hinblick auf die Elimination der Masern

Die im NRZ MMR erhobenen Daten zur molekularen Surveillance sind eine wesentliche Komponente im jährlichen Status-Bericht an die Europäische Regionale Verifizierungskommission für die Elimination der Masern und Röteln (RVC). Auf Grund des für das Jahr 2017 eingesandten Berichtes der Nationalen Verifizierungskommission (NAVKO) schätzte die RVC für Deutschland den Eliminationsstatus als „Endemisch“ ein. Dies ist ein Rückschritt gegenüber 2016, als Deutschland der Status „Zirkulation unterbrochen für > 12 Monate“ zuerkannt worden war. Für das Jahr 2017 haben von den 53 Ländern der WHO-Region Europa nur noch 10 den Status der endemischen Masern erhalten; 37 Länder haben die Masern bereits eliminiert, d.h. keine endemische Transmission über > 36 Monate. Im Jahr 2018 standen in Deutschland, anders als 2017, Fälle unter Personen mit einem Migrationshintergrund nicht mehr im Vordergrund. Masern traten vor allem im familiären Setting und vereinzelt in medizinischen Behandlungseinrichtungen auf. 85 % der Masernfälle hätten durch eine Impfung nach STIKO-Empfehlung verhindert werden können (Protokoll der 12. Sitzung der NAVKO, 29.II.2018).

3.2 Röteln

Es wurden in den vergangenen Jahren nur wenige Rötelnfälle an das NRZ MMR eingesendet. Wir haben wiederholt im Epidemiologischen Bulletin, auf der Webseite von Instand e.V. und in Vorträgen beim ÖGD auf das Diagnostikangebot des NRZ MMR hingewiesen und erfreulicherweise in 2017 58 und in 2018 82 Rötelnverdachtsfälle erhalten. Allerdings fielen nur zwei von 140 durchgeführten Untersuchungen positiv aus.

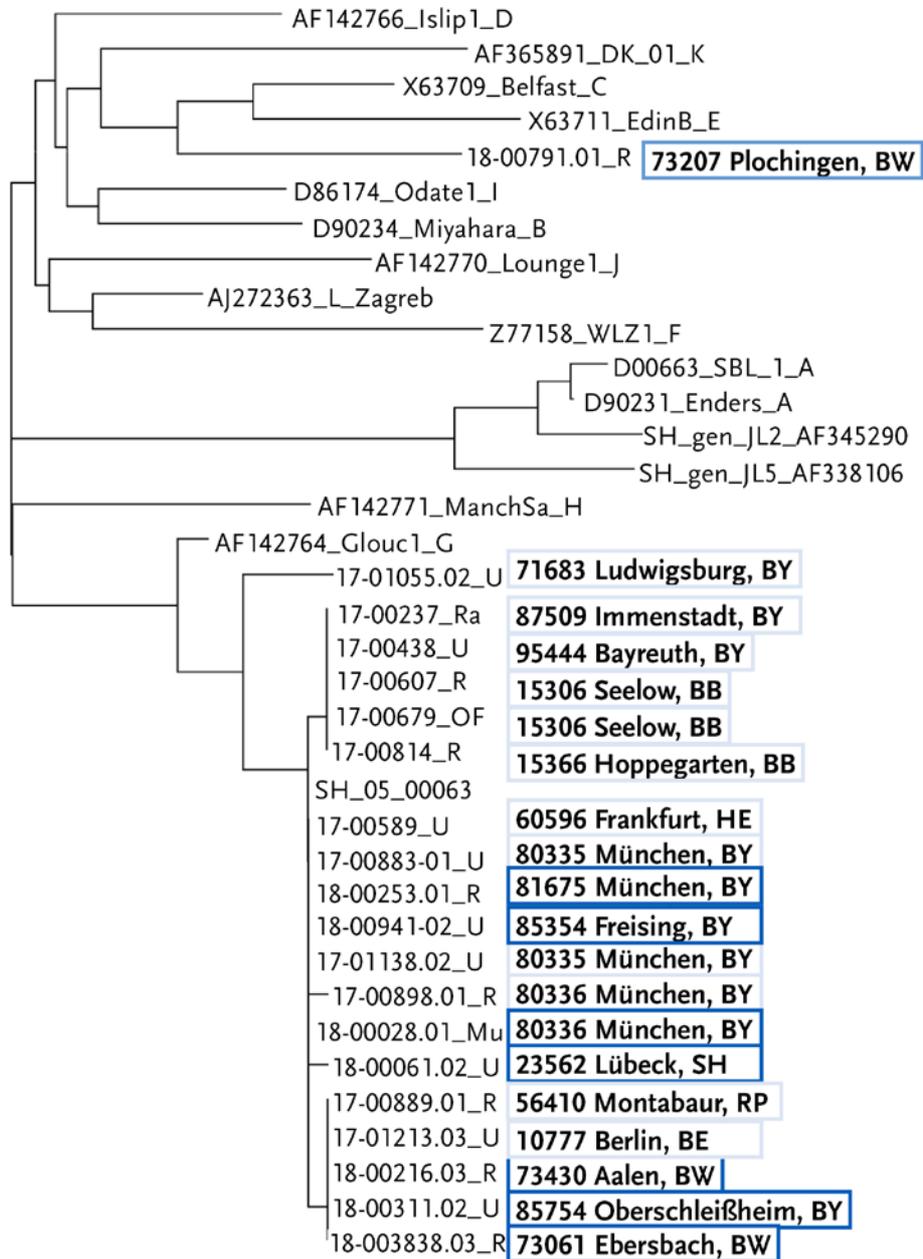
Alle 242 negativen Einsendungen zu Masern aus 2017 wurden retrospektiv auf Röteln untersucht. Durch 88 serologische Untersuchungen wurde eine akute Rötelninfektion erkannt, die auch nach PCR-Untersuchung 193 negativer Maserneinsendungen nachgewiesen wurde. Aus der Rückstellprobe konnte das Virus in der Zellkultur isoliert und als 1G genotypisiert werden. Darüber hinaus wurden 2017 im NRZ drei Verdachtsfälle von kongenitalen Röteln untersucht und ausgeschlossen. Im Jahr 2018 wurde durch das Testen von 258 negativen Einsendungen zu Masern kein zusätzlicher Rötelnfall erkannt; Materialien von CRS Fällen wurden nicht erhalten.

Die geringen Bestätigungszahlen durch das NRZ lassen es fraglich erscheinen, ob es sich bei den in Deutschland für 2017 und 2018 nach IfSG gemeldeten 131 Fällen (Stand 15.01.2019) tatsächlich in großem Umfang um Röteln gehandelt hat. Eine Einschätzung der Situation im Hinblick auf die Elimination der Röteln aufgrund der molekularen Surveillance ist aufgrund des Mangels an positiven Einsendungen nicht möglich.

3.3 Mumps

Das NRZ MMR hat in 2017 338 und in 2018 235 Einsendungen zu Fällen mit klinischem Verdacht auf Mumps erhalten; es wurden nur 31 bzw. 19 Fälle bestätigt (Bestätigungsrate 9 %). Für 20 der insgesamt 50 PCR-positiven Fälle gelang die Mumpsvirus-Genotypisierung. Mumpsviren des weltweit dominierenden Genotyps G sind in beiden Jahren in Deutschland aufgetreten. In 2018 wurde bei einem Patienten aus Baden-Württemberg ein Virus des Genotyp C nachgewiesen (Abb. 4).

Abb. 4: Phylogenetische Analyse der in 2017 (hellblau) und 2018 (blau) in Deutschland genotypisierten Mumpsfälle. Neben dem seltenen Genotyp C wurden Varianten des weltweit dominierenden Genotyps G identifiziert.



4 Beratungstätigkeit für ÖGD, Laboratorien, niedergelassene Ärzte, Kliniken und Forschungsinstitute. Durchführung von Weiterbildungen und Öffentlichkeitsarbeit

Die FAQs des Internetauftritts des NRZ MMR werden kontinuierlich aktualisiert. Auf der Webseite sind häufig nachgefragte Informationen zu Abnahme und Versand von Patientenproben schnell zu finden. Der Probenbegleitschein und das PPH können als pdf-Dokument von der Webseite heruntergeladen werden. Ein Kontaktformular ermöglicht online die Bestellung von Entnahmesets zum Abnehmen und Versenden von Patientenproben.

Täglich werden Anfragen beantwortet, die sich v.a. auf folgende Themenkomplexe beziehen:

- Fehlende Serokonversion nach mehrfacher Impfung
- Diagnostik bei Masern, Mumps und Röteln
- Auftreten von Masern-, Mumps- und Rötelninfektionen bei Geimpften
- Versehentliche Rötelnimpfung in der Schwangerschaft
- Grenzwertlegung und Interpretation von serologischen Befunden

5 Analyse von Impfversagen bei Masern

Masern-Impfversagen wurde auch in 2017 und 18 nur selten beobachtet: Ein sekundäres Impfversagen (Reinfektion nach lang zurückliegender Impfung) wurde bei 5 Patienten im Alter von 13 - 25 Jahren (4 x zweifach und 1 x einfach geimpft) bestätigt; für 3 dieser Patienten lag die Impfung ≥ 12 Jahre zurück, für zwei Patienten liegen keine Daten bzgl. des Zeitpunktes der verabreichten Impfungen vor. Ein primäres Impfversagen wurde bei einem 36-jährigen Patienten, der zwei MMR-Impfungen in der Kindheit erhalten hatte, diagnostiziert.

6 Projekte zur viralen Pathogenese und Virulenz

„Masernvirus-neutralisierende Antikörper“, Dr. S. Santibanez

In einer Ausbruchssituation kommen oft Immunglobulin-Präparate zum Einsatz. In Deutschland empfiehlt die STIKO für Individuen, die nicht durch die Impfung mit der attenuierten Masern-Lebendvakzine geschützt werden können (Säuglinge, seronegative Schwangere, Immunkomprimierte) nach Kontakt zu einem Masernfall die Gabe von Immunglobulinen. Säuglinge geimpfter Mütter sind durch maternale Antikörper i.d.R. nur über die ersten 3-6 Lebensmonate geschützt, sodass bis zur Gabe der ersten MMR-Impfung mit 11 Monaten eine Schutzlücke besteht. Die Konzentration Masernvirus-spezifischer Antikörper in kommerziellen Immunglobulin-Präparaten ist auf Grund des gestiegenen Anteils geimpfter Spender im Verlauf der letzten 20 Jahre deutlich gesunken. Die kürzlich erfolgte Testung der in Deutschland verfügbaren Präparate von 8 Herstellern durch das NRZ bestätigte die zuvor in den USA, Großbritannien und Australien/Neuseeland gemessenen Werte und führte zur Empfehlung einer hohen Dosis von 400 mg IgG/kg KG für die intravenöse Gabe. Auf Grund dieser Entwicklung stellt sich die Frage nach einer Alternative für die passive Masernimmunisierung. Im Rahmen eines Doktorandenprojekts (Dissertation K. Beer) sind im NRZ MMR 7 monoklonale (Maus) Antikörper gegen das Masernimpfvirus erzeugt und bzgl. ihrer neutralisierenden Kapazität gegenüber Wildviren der bisher aktiven MV-Genotypen charakterisiert worden. Für zwei Antikörper,

die alle untersuchten Wildvirusvarianten hoch-effektiv neutralisierten, wurden rekombinante chimäre (Mensch/Maus) Antikörper synthetisiert. Die Hemmung der MV-Infektion in Zellen mit dem MV-spezifischen Rezeptor SLAM bzw. Nectin-4, wird z.Z. im NRZ gemessen. Hierfür werden global dominierende MV-Varianten der Genotypen B3, D8 und H1 untersucht. Im Fall eines erfolgreichen Ausgangs dieser Experimente könnten wir eine Diskussion zur Entwicklung rekombinanter Antikörper zur passiven Masernimmunsierung anregen.

8 Publikationen zum Thema Masern, Mumps, Röteln aus 2017 und 2018

1. Schwarze-Zander C, Draenert R, Lehmann C, Stecher M, Boesecke C, Sammet S, Wasmuth JC, Seybold U, Gillor D, Wieland U, Kümmerle T, Strassburg CP, Mankertz A, Eis-Hübinger AM, Jäger G, Fätkenheuer G, Bogner JR, Rockstroh JK, Vehreschild JJ. Measles, mumps, rubella and VZV: importance of serologic testing of vaccine preventable diseases in young adults living with HIV in Germany. *Epidemiol Infect.* 2017 Jan;145(2):236-244.
2. Lejeune A, Martin L, Santibanez S, Thee S, Gratopp A, Späth P, Mankertz A, Kallinich T, von Bernuth H. Post exposure prophylaxis with intravenous immunoglobulin G prevents infants from getting measles. *Acta Paediatr.* 2017 Jan;106(1):174-177.
3. Hübschen JM, Bork SM, Brown KE, Mankertz A, Santibanez S, Ben Mamou M, Mulders MN, Muller CP. Challenges of measles and rubella laboratory diagnostic in the era of elimination. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Apr 13.
4. Wiese-Posselt M, Siedler A, Mankertz A, Sauerbrei A, Hengel H, Wichmann O, Poethko-Müller C. Varicella-zoster virus seroprevalence in children and adolescents in the pre-varicella vaccine era, Germany. *BMC Infect Dis.* 2017 May 19;17(1):356.
5. Franz S, Rennert P, Woznik M, Grützke J, Lüdde A, Arriero Pais EM, Finsterbusch T, Geyer H, Mankertz A, Friedrich N. Mumps Virus SH protein inhibits NF- κ B activation by interacting with TNFR1, IL-1R1, and TLR3 complexes. *J Virol.* 2017 Jun 28.
6. Santibanez S, Hübschen JM, Ben Mamou MC, Muscat M, Brown KE, Myers R, Donoso Mantke O, Zeichhardt H, Brockmann D, Shulga S, Muller CP, O'Connor PM, Mulders MN, Mankertz A. Molecular surveillance of measles and rubella in the WHO European Region: new challenges in the elimination phase. *Clin Microbiol Infect.* 2017 Aug;23(8):516-523.
7. Werber D, Hoffmann A, Santibanez S, Mankertz A, Sagebiel D. Large measles outbreak in Berlin introduced by asylum seekers and spread among the insufficiently vaccinated resident population, Berlin, 2014–2015. *Euro Surveill.* 2017 Aug 24;22(34).
8. Mankertz A, Santibanez S. Wie unterstützt das Nationale Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln (NRZ MMR) die Ärzteschaft bei Auftreten von Verdachtsfällen? *PÄD praktische Pädiatrie* 2/2017, 74-80.
9. 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. Virol.* 2017 Aug(24); 91(18).
10. Höcker B, Aguilar M, Schnitzler P, Pape L, Bald M, König J, Marks SD, Genc G, Büscher A, Kemper MJ, Billing H, Pohl M, Dello Strologo L, Webb NJA, Rieger S, Mankertz A, Krupka K, Bruckner T, Fichtner A, Tönshoff B. Vaccination titres pre- and post-transplant in paediatric renal transplant recipients and the impact of immunosuppressive therapy. *Pediatr Nephrol.* 2018 Jan 10.
11. Rubella Viruses Shift Cellular Bioenergetics to a More Oxidative and Glycolytic Phenotype with a Strain-Specific Requirement for Glutamine. Bilz NC, Jahn K, Lorenz M, Lüdtko A, Hübschen JM, Geyer H, Mankertz A, Hübner D, Liebert UG, Claus C. *J Virol.* 2018 Aug 16;92(17).
12. Post-exposure prophylaxis for measles with immunoglobulins revised recommendations of the standing committee on vaccination in Germany. Matysiak-Klose D, Santibanez S, Schwerdtfeger C, Koch J, von Bernuth H, Hengel H, Littmann M, Terhardt M, Wicker S, Mankertz A, Heininger U. *Vaccine.* 2018 Dec 18;36(52):7916-7922. Review.

Artikel im Epidemiologischen Bulletin

2/2017: Stellungnahme der Ständigen Impfkommission (STIKO) am RKI: Fachliche Anwendungshinweise zur Masern-Postexpositionsprophylaxe bei Risikopersonen

22/2017: Beantwortung der Frage: Infektion mit Wildvirus oder Impfvirus als Ursache eines Masernexanthems. Neu entwickelte Diagnostik am NRZ für Masern, Mumps und Röteln

33/2018: Aktuelle Epidemiologie der Masern in Deutschland

Impressum

Tätigkeitsbericht des NRZ MMR für die Jahre 2017 und 2018

Robert Koch-Institut, 2019

Herausgeber

Robert Koch-Institut

Nordufer 20

13353 Berlin

Internet: www.rki.de

E-Mail: zentrale@rki.de

Twitter: [@rki_de](https://twitter.com/rki_de)

Redaktion

Robert Koch-Institut, Fachgebiet Masern, Mumps, Röteln und Viren bei Abwehrschwäche

Autoren

Prof. Dr. Annette Mankertz, Dr. Sabine Santibanez, Dr. Agnieszka Bauer, Dr. Nicole Friedrich

Titelfoto

Masernvirushämagglutinin grün und Zellkerne blau. Quelle: RKI

Bezugsquelle

Der Bericht ist online abrufbar: www.rki.de/nrz-mmr

Vorgeschlagene Zitierweise

Robert Koch-Institut. Tätigkeitsbericht des Nationalen Referenzzentrums für Masern, Mumps, Röteln für die Jahre 2017 und 2018, Berlin 2019

DOI

10.25646/6201



Das Robert Koch-Institut ist ein Bundesinstitut im
Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit