

Bericht des Nationalen Referenzentrums für Masern, Mumps, Röteln für die Jahre 2017 und 2018

Vorkommen und Nachweis von aktuell zirkulierenden Masern-, Mumps- und Rötelnviren in Deutschland

Für Deutschland wurden in den Jahren 2017 und 2018 für Masern und Mumps mittlere Erkrankungszahlen, für Röteln niedrige Fallzahlen nach Infektionsschutzgesetz (IfSG) gemeldet. Die Einsendezahlen lagen für Masern und Mumps bei mehreren hundert Einsendungen, für Röteln wurden jeweils weniger als 100 Proben erhalten. Die Bestätigungsraten sind im Hinblick auf die Schwierigkeit der Diagnose (bei eher unspezifischen Symptomen für alle drei Erreger) von Interesse. Für Masern lag sie im [Nationalen Referenzzentrum \(NRZ\) MMR](#) mit 50 % höher als in den letzten Jahren, wohingegen sie für Mumps und Röteln niedrig ausfiel (s. Tab. 1, S. 307).

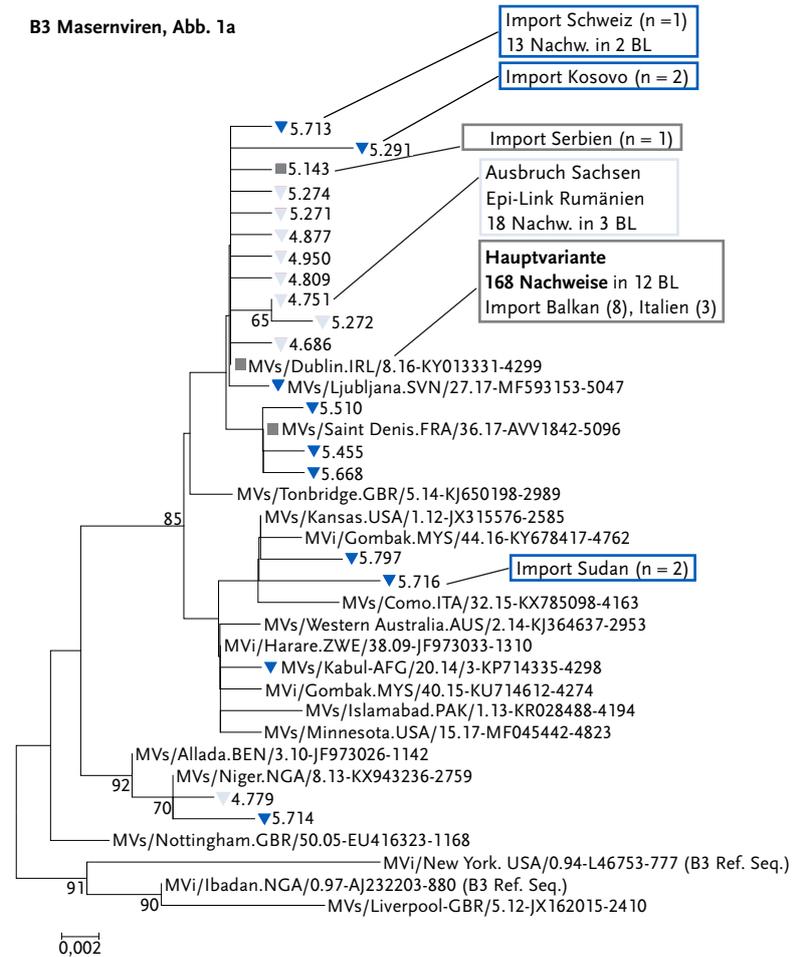
Molekulare Surveillance ermöglicht, den Stand der Masernelimination zu beurteilen

In den Jahren 2017 und 2018 wurden in Deutschland nur B3 und D8 Varianten nachgewiesen

Die Genotypisierung nach WHO-Protokoll erfolgt bei Masernviren auf Basis einer 450 Nukleotid (nt) Sequenz (N-450), die einen sehr variablen Bereich im Gen für das Nukleoprotein (N-Gen) des Masernvirus beinhaltet. Die Charakterisierung von Subvarianten bezieht zusätzlich den 1.000 nt hochvariablen Sequenzbereich im Übergang der Gene für Matrix- und Fusionsprotein (MF-1000) mit ein.

Die Zahl der weltweit nachgewiesenen Genotypen hat sich in den letzten Jahren drastisch verringert: Von den seit Beginn der molekularen Surveillance entdeckten 24 Genotypen zirkulierten in den Jahren 2017–2018 nur noch drei längerfristig (B3, D8 und H1). In Deutschland traten im gleichen Zeitraum ausschließlich die Genotypen B3 bzw. D8 auf (s. Abb. 1a und 1b). Dabei dominierte im Jahr 2017 der Genotyp B3 mit 184 Nachweisen über D8 mit 85 Nachweisen; 2018 kehrte sich dieses Verhältnis um (D8: 170, B3: 63). Von insgesamt 502 im NRZ bzw. [Bayerischem Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit \(LGL\)](#) genotypisierten Fällen hatten 35 die Infektion im europäischen Ausland erworben (7%). Die Variante „B3-Dublin-4299“ hatte im Zeitraum 2016–2018 eine Epidemie in Rumänien mit Folgeausbrüchen in weiteren Balkan-Ländern sowie Italien verursacht, die noch weiter anhalten. Die in Deutschland 2017–2018 nachgewiesenen 168 Fälle von „B3-Dublin-4299“ (s. Abb. 1a) waren auf 12 Bundesländer verteilt; die meisten Nachweise entfielen auf Nordrhein-Westfalen (n = 73) (s. Abb. 2, S. 307). Von Januar 2017 bis Mai 2018 wurde diese Variante kontinuierlich nachgewiesen (s. Abb. 2, S. 307). In diesem Zeitraum wurden 11 importierte Masernerkrankungen aus Balkanländern (n = 8)

B3 Masernviren, Abb. 1a



D8 Masernviren, Abb. 1b

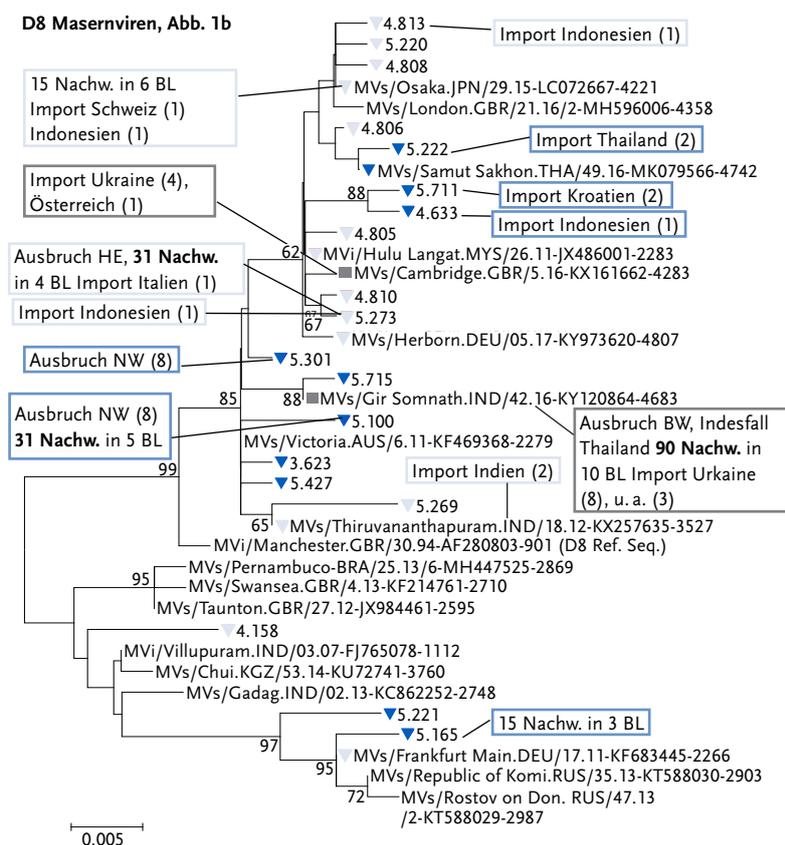


Abb. 1a+b: Phylogenetische Analyse der in Deutschland 2017 (hellgrau) und 2018 (blau) detektierten Masernvirus-Varianten (N-450). Eine dunkelgraue Markierung steht für einen Nachweis in beiden Jahren. Die Referenzstämme für die Genotypen B3 (Abb. 1 a) und D8 (Abb. 1 b) sind ausgewiesen

	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

Tab. 1: Überblick gemeldeter sowie im NRZ MMR untersuchter und bestätigter Fälle von Masern, Mumps und Röteln. Stand der Meldungen nach IfSG vom 15.1.2019

bzw. Italien (n = 3) beobachtet, sodass mehrere voneinander unabhängige Transmissionsketten vermutet werden. Die zur Feintypisierung herangezogenen Sequenzen zeigen für „B3-Dublin-4299“ eine Vielzahl von Subvarianten, die jeweils über einen deutlich kürzeren Zeitraum als 12 Monate nachgewiesen wurden. Die am häufigsten nachgewiesene Subvariante 17-0019 zirkulierte über sieben Monate (Februar bis August 2017), weshalb eine endemische Transmission

von „B3-Dublin-4299“ von uns nicht als wahrscheinlich erachtet wird.

Die Variante „D8-Gir Somnath-4683“ zirkuliert seit Ende 2016 global und wurde in ganz Europa beobachtet. Die in Deutschland 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) (s. Abb. 2). Erstmals wurde

	2017												2018												MV-Genotyp, WHO-Sequenznummer, identischer Named Strain Importierte Masernfälle
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
SN	8	5	1																					B3-4751 - Link to Romania (several cases)	
BW	2	1																							
ST			1																					B3-4299, MVs/Dublin.IRL/08.16 - Imported cases from the Balkans: - Romania (n = 7; 1x in 2016, 6x in 2017) - Kosovo (n = 1 in 2017) - Serbia (n = 1 in 2018) - Italy (n = 3 in 2018) - Import-related: Romania (n = 7 in 2017)	
BW	2		8		1		1						1	1	1										
SL		1	1																						
NW		6	7	16	27	9	5	3													1				
SN		1			2									2	1										
BE		1					5	2	2					1											
HH			1																						
BY			1	3	10	1	2		1				8	5	2		1								
BB							1	1	1						1		1	2							
ST											3														
MV											1														
NI							2	8				1													
HE											1														
Unb.																	2								
NW													3	2										B3-5713 - One of the first cases imported from Switzerland	
BW													6	2											
NW															4									B3-5096, MVs/Saint Denis.FRA/36.17 - One (not first) case imported from Romania in 2018	
HE															1						1				
ST																									
BY																	3								
BW																	1								
Unb.																	1								
HE		2	4																					D8-4221, MVs/Osaka.JPN/29.15 - Imported cases from Indonesia (n = 1) and Thailand (n = 1) in 2016; - One of the first cases in 2017 (BW) imported from Graubünden/Switzerland; - Latest case in 2017 (NW) imported from Bali/Indonesia	
BW		1																							
BY				1	1																				
NW						1			1																
BE							1	1	1																
RP											1														
BE		6	6	1																				D8-2283, MV/Hulu Langat.MYS/26.11 - Two cases imported from Indonesia in 2016	
BW			3																						
HE			9	12	1																			D8-4807, MVs/Herborn.DEU/05.17 - Outbreak in a hospital in Wetzlar/HE - Latest case (RP) imported from Bergamo/Italy	
RP			2	1		1																			
NW			1	1	2																				
BW																									
BE			1	1	2																				
BW														5	16	6	12			2	2		1	2	D8-4683, MVs/Gir Somnath.IND/42.16 - Outbreak in BW, index case in Freiburg imported from Thailand in March 2018; - Additional importations (since June 2018): - Ukraine (n = 6); - Turkey (n = 1); - China (n = 1); - Monaco (n = 1); - Israel (n = 1); - Import-related: Ukraine (n = 2 in 2018)
RP															1										
BY															1	2	9	16					1		
SN																	2								
HH																	4								
HE																			1						
NI																					1		1		
SH																							2		
NW																							1		
BE														2											
HE															2										
BW																						6			
BY																						1	1		
NW															1	3	9	6	4				2		
BW																	1								
HE																	2								
BY																	1	1							
BE																	1								
NW															1	4	3								
BE																				2	3				
NI																				3	6				
BY																						1			

Abb. 2: Nachweise der in Deutschland dominierenden Masernvirus-Sequenzvarianten per Bundesland, September 2016 – Dezember 2018. Die Sequenzvarianten sind durch Genotyp plus Distinct Sequence ID der WHO-Datenbank MeaNS benannt. Für die Sequenzvariante „B3-Dublin-4299“ stellte sich die Frage nach einer endemischen Transmission, da sie länger als 12 Monate nachgewiesen wurde. Die Ergebnisse der Feintypisierung über das MF-1000 Fenster sprechen gegen diese Annahme, da mehrere Subvarianten über einen entsprechend kürzeren Zeitraum nachgewiesen wurden

BW = Baden-Württemberg; BY = Bayern; BE = Berlin; BB = Brandenburg; HB = Bremen; HH = Hamburg; HE = Hessen; MV = Mecklenburg-Vorpommern; NI = Niedersachsen; NW = Nordrhein-Westfalen; RP = Rheinland-Pfalz; SL = Saarland; SN = Sachsen; ST = Sachsen-Anhalt; SH = Schleswig-Holstein; TH = Thüringen

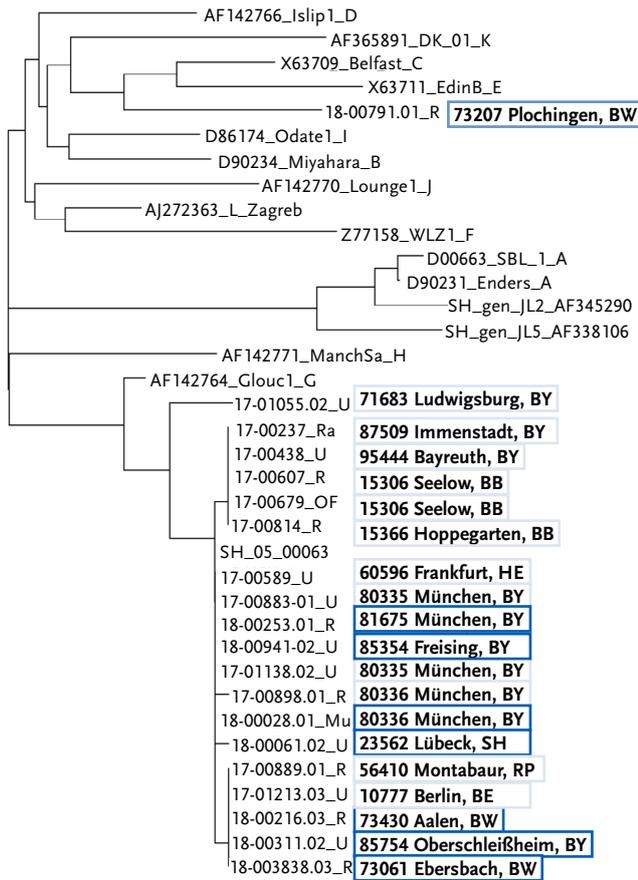


Abb. 3: Phylogenetische Analyse der 2017 (hellblau) und 2018 (blau) in Deutschland genotypisierten Mumpsfälle. Neben dem seltenen Genotyp C wurden Varianten des weltweit dominierenden Genotyps G identifiziert

„D8-Gir Somnath-4683“ in Berlin im März und April 2017 nachgewiesen, dann erst wieder im März 2018 in Baden-Württemberg. Dort hatte ein Reisender aus Thailand einen Ausbruch ausgelöst, dem 32 Folgefälle zugeordnet wurden. Seit Juni 2018 wurden 12 weitere importierte Fälle registriert, die sich in der Ukraine (n = 8) bzw. in der Türkei, China, Monaco und Israel infiziert hatten (s. Abb. 2, S. 307).

Seit März 2018 wird „D8-Gir Somnath-4683“ kontinuierlich in Deutschland nachgewiesen.

Die Variante „D8-Herborn-4807“ wurde in vier Bundesländern von Februar bis Mai 2017 nachgewiesen. Die Mehrzahl dieser Fälle (22 von 31) traten in Hessen im Rahmen eines Krankenhausausbruchs auf (s. Abb. 2, S. 307). Ein weiterer mit der Variante „D8-5100“ assoziierter Ausbruch trat in Nordrhein-Westfalen mit dem Schwerpunkt Köln im Zeitraum März bis September 2018 auf. Sporadisch wurde diese Variante in vier weiteren Bundesländern innerhalb dieses Zeitraumes beobachtet (n = 31). Parallel dazu zirkulierte noch eine Variante des Genotyps D8 („D8-5301“, n = 8) in Nordrhein-Westfalen, ebenfalls mit dem Schwerpunkt Köln (s. Abb. 2, S. 307).

Einschätzung der Situation zu Röteln und Mumps

Es wurden nur wenige Rötelnfälle nach IfSG gemeldet bzw. Proben an das NRZ MMR eingesandt. Wir haben 2017: 58 und 2018: 82 Rötelnverdachtsfälle untersucht. Zwei der 140 durchgeführten Untersuchungen fielen positiv aus. Die 242 negativen Einsendungen zu Masern 2017 und 258 im Jahr 2018 wurden retrospektiv auf Röteln untersucht, womit 2017 eine Infektion (Genotyp 1G) und 2018 keine zusätzliche Infektion erkannt wurden. Darüber hinaus wurden im NRZ 2017 drei Verdachtsfälle von kongenitalen Röteln ausgeschlossen. Die geringe Bestätigungsrate für Röteln lässt es fraglich erscheinen, ob es sich bei den in Deutschland für 2017 und 2018 nach IfSG gemeldeten 131 Rötelnfällen (Stand 15.1.2019) tatsächlich um Röteln handelte. Eine Einschätzung der Situation im Hinblick auf die Elimination der Röteln nach molekularer Surveillance ist aufgrund Ermangelung positiver Fälle nicht zu leisten.

Das NRZ MMR hat 2017: 338 und 2018: 235 Einsendungen zu Fällen mit klinischem Verdacht auf Mumps erhalten; es wurden jeweils nur 31 bzw. 19 Fälle bestätigt (Bestätigungsrate 9%). Für 20 der insgesamt 50 PCR-positiven Fälle ge-

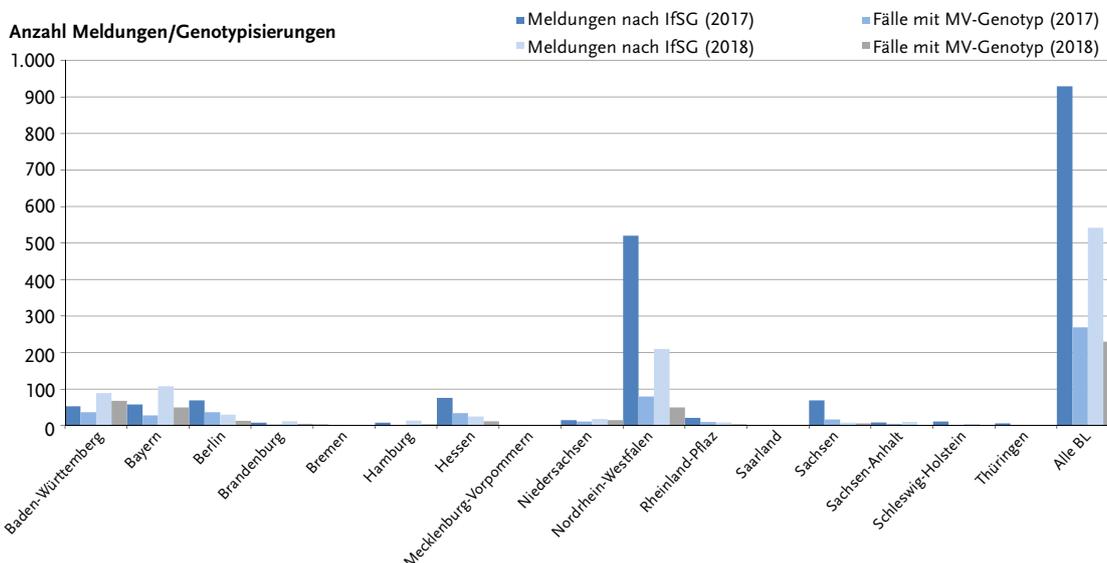


Abb. 4: Gegenüberstellung der Masernmeldungen nach IfSG und Anzahl der im NRZ MMR/LGL Bayern erfolgten Genotypisierungen. Datenstand für die IfSG-Meldungen 15.1.2019

lang die Mumpsvirus-Genotypisierung. Mumpsviren des weltweit dominierenden Genotyps G sind in beiden Jahren in Deutschland aufgetreten. Im Jahr 2018 wurde bei einem Patienten aus Baden-Württemberg ein Virus des Genotyps C nachgewiesen (s. Abb. 3, S. 308). Wie bei Röteln muss bezweifelt werden, ob die nach IfSG gemeldeten Mumpsfälle tatsächlich auf einer Mumpsinfektion beruhen oder durch andere Erreger verursacht wurden.

Repräsentativität der Daten zur molekularen Masern-Surveillance

Bundesweit hat sich der Anteil der genotypisierten Masernfälle an den nach IfSG gemeldeten Fällen von 29 % (269 von 924 Fällen) 2017 auf 43 % (233 von 542 Fällen) 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), Sachsen-Anhalt (56 %, 5/9 Fällen) und 2018 Niedersachsen (83 %, 15/18 Fällen), Baden-Württemberg (76 %, 68/89 Fällen) und Sachsen (75 %, 6/8 Fällen) (s. Abb. 4, S. 308). Die höchste Anzahl an genotypisierten Fällen lag im Jahr 2017 für Nordrhein-Westfalen (n = 80) und 2018 für Baden-Württemberg (n = 68) vor. In Nordrhein-Westfalen, dem Bundesland mit der höchsten Fallzahl in beiden Jahren, stieg die Genotypisierungsquote von 15 % im Jahr 2017 (80/520 Fällen) auf 24 % im Jahr 2018 (50/210 Fällen) an (s. Abb. 4, S. 308).

Einschätzung zum Vorkommen von Impfversagen

Impfversagen kann auf 2 Ursachen zurückgeführt werden: Bei einem primären Impfversagen zeigt die ver-

abreichte Impfung keine Wirkung, was meist auf eine fehlerhafte Lagerung oder Verabreichung des Impfstoffs zurückzuführen ist. Ein sekundäres Impfversagen beruht auf einem allmählichen Absinken der Immunität, z.B. weil die natürliche Boosterung fehlt. Beide Kategorien können diagnostisch unterschieden werden. Die Auswertung der NRZ-Einsendungen zum Impfversagen bei Masern zeigt, dass primäres Impfversagen (keine Immunantwort nach Impfung) in einem lokalen Ausbruch Ende 2016 eine Rolle spielte. In diesem Fall lagen vermutlich Probleme in der Kühlkette oder bei Handhabung des Impfstoffs vor. Sekundäres Impfversagen (Reinfektion nach lang zurückliegender Impfung) betrifft meist Jugendliche und Erwachsene, die in der Kindheit eine oder zwei Masernimpfungen erhalten hatten und bei denen die letzte Impfung sehr lange zurückliegt. Dieser Verdacht bestätigte sich bei 5 Patienten im Alter von 13–25 Jahren (4-mal zweifach und 1-mal einfach geimpft); für 3 dieser Patienten lag die Impfung > 12 Jahre zurück, für 2 Patienten lagen keine Daten zum Zeitpunkt der Impfung vor. **Impfversagen bei Masern sind also weiterhin seltene Ereignisse.**

■ Prof. Dr. Annette Mankertz | Dr. Sabine Santibanez | Dr. Agnieszka Bauer
Dr. Nicole Friedrich

Robert Koch-Institut | Abteilung für Infektionskrankheiten | FG 12
Masern, Mumps, Röteln und Viren bei Abwehrschwäche; Nationales
Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln und Regionales Referenzlabor
der WHO Region Europa

Korrespondenz: MankertzA@rki.de

■ Vorgeschlagene Zitierweise:
Mankertz A, Santibanez S, Bauer A, Friedrich N: Bericht des Nationalen
Referenzzentrums für Masern, Mumps, Röteln für die Jahre 2017 und 2018.
Epid Bull 2019;32/33:306–309 | DOI 10.25646/6213.2

Diagnostik im Nationalen Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln

Um aktuell zirkulierende Masern-, Mumps- und Rötelnviren molekular zu charakterisieren, muss das Nationale Referenzzentrum (NRZ) für Masern, Mumps und Röteln (MMR) möglichst viele relevante Proben erhalten. Aus diesem Grund bieten wir eine kostenfreie Diagnostik an und bitten Ärzte und Gesundheitsämter bei Verdacht auf Masern, Mumps oder Röteln eine Probe an das NRZ MMR zu senden. Zur einfachen Handhabung kann ein vorfrankiertes Entnahmeset auf unserer Webseite bestellt werden. Der Nachweis der akuten Infektion mit Masern-, Mumps- oder Rötelnvirus erfolgt im NRZ MMR durch Kombination der folgenden Methoden:

Nachweis des Virusgenoms mittels RT-PCR aus Rachenabstrich oder Urin, gewonnen innerhalb von sieben Tagen nach Exanthem- bzw. Symptombeginn, Nachweis von IgM im Serum; IgM-Antikörper sind allerdings bei ca. 30 % der Erkrankten erst drei Tage nach Exanthem- bzw. Symptombeginn nachweisbar.

Es sollen nur Proben von Patienten eingesendet werden, die Symptome für Masern und Röteln bzw. Mumps aufweisen (bei geimpften Patienten können diese abgeschwächt auftreten). Unsere Untersuchungen zum Nachweis der Infektion sind meist binnen ein bis zwei Arbeitstagen abgeschlossen; die Genotypisierung nimmt 10–15 Arbeitstage in Anspruch. Die Untersuchungsergebnisse werden per Post an den Einsender und an das Gesundheitsamt übermittelt. Die Meldung des Genotyps an das Gesundheitsamt erfolgt separat. Bei dringlicher Fragestellung kann eine telefonische Vorabkündigung oder eine Übermittlung des Laborberichts per crypt-share Server erfolgen.

Spezielle diagnostische Fragestellungen

Für Patienten, bei denen ein Masernverdacht im Zusammenhang mit einer kürzlich erfolgten Masernimpfung steht, kann mittels einer Impfvirus-spezifischen PCR rasch unterschieden werden, ob eine Erkrankung oder eine Impfreaktion vorliegt. Wir haben das Ergebnis üblicherweise innerhalb von zwei Tagen vorliegen. Es wurden bislang mehr als 50 Fälle mit der Differenzierungs-PCR untersucht, in 16 Fällen wurde das Impfvirus nachgewiesen; die anschließende Genotypisierung bestätigte das Ergebnis in allen Fällen.

Kontakt

Institution: Robert Koch-Institut | Fachgebiet 12 – Masern, Mumps, Röteln und Viren bei Abwehrschwäche
Seestraße 10 13353 Berlin
Homepage: www.rki.de/nrz-mmr
Ansprechpartner: Prof. Dr. Annette Mankertz
Telefax: 030. 18754 – 2598
E-Mail: NRZ-MMR@rki.de