

NATIONALES REFERENZZENTRUM FÜR MASERN, MUMPS, RÖTELN

Tätigkeitsbericht für das Jahr 2020

Zusammenfassung

Im NRZ MMR werden Proben zu Masern-, Mumps- und Rötelnverdachtsfällen untersucht und die nachgewiesenen Viren molekular charakterisiert. Dies dient vorrangig der molekularen Surveillance und der Berichterstattung zum Eliminationsprogramm der WHO.

Für das Jahr 2020 sank die Anzahl der nach IfSG übermittelten Masernfälle deutlich. Dies ist vermutlich auf die Maßnahmen zur Eindämmung der COVID-19 Pandemie zurückzuführen. Für Mumps fiel die Abnahme weniger ausgeprägt aus, für Röteln wurden nur 7 Fälle gemeldet. Die Einsendungen an das NRZ MMR folgten der Entwicklung, wie sie sich im Meldesystem abbildete: Die Zahl der übermittelten Verdachtsfälle ging für Masern merklich, für Mumps und Röteln weniger stark zurück.

2020	IfSG Meldungen	Einsendungen NRZ MMR	Bestätigte Einsendungen
Masern	76 (515 in 2019)	131 (633 in 2019)	38 (29,0%) (47,9% in 2019)
Mumps	338 (594)	184 (356)	31 (16,8%) (14,9%)
Röteln	18 (58)	55 (147)	0 (0)

Tabelle 1: Überblick über die Übermittlungen nach IfSG und im NRZ MMR untersuchte bzw. bestätigte Fälle von Masern, Mumps und Röteln. Stand der IfSG Meldungen vom 01.03.2021. Die blauen Zahlen beziehen sich auf 2019.

Im Jahr 2020 wurde im NRZ MMR für 36 Fälle der Masernvirus (MV)-Genotyp bestimmt: Der Genotyp D8 dominierte mit 31 Fällen; B3 wurde bei 5 Fällen gefunden. Von den 22 Mumpsfällen, für die der Genotyp bestimmt wurde, zeigten 21 den Genotyp G und einer den Genotyp H (s. Tab. 2 im Anhang).

Für den Stand der Masernelimination für die WHO Region Europa ist die Länge der Transmissionsketten ein wichtiger Indikator. Wir sequenzieren für eine entsprechende Einschätzung zwei Sequenzregionen von Masernviren aus den erhaltenen Proben, den N-450 und den MF-1012 Bereich. Beide Regionen zeichnen sich durch eine hohe Variabilität aus, sodass aufgrund der Sequenzunterschiede einzelne Varianten unterschieden und nachverfolgt werden können. Die N-450 Region ergibt den Genotyp (z.B. D8-Gir Somnath), das MF-Fenster dessen Subvariante (z.B. 19-01014). Die langanhaltende Zirkulation der N-450 Hauptvariante „D8-Gir Somnath“, die von März 2018 bis März 2020 nachgewiesen wurde, beruht auf Importen verschiedener Subvarianten, die jeweils keine anhaltende Zirkulation auslösten. Eine endemische Transmission, d.h. das Auftreten einer Variante für mehr als 12 Monate ist deshalb nicht anzunehmen. Eine neue Variante von „D8-Gir Somnath“ (19-

01014) wurde für ein halbes Jahr nachgewiesen; für keinen dieser Fälle ist ein Importzusammenhang bekannt. Die Transmission von 19-01014 brach im Frühjahr 2020 vermutlich aufgrund der Kontakt- und Reisebeschränkungen, Schulschließungen und Hygienemaßnahmen im Rahmen der Bekämpfung der COVID-19 Pandemie ab. Für 2020 besteht demzufolge kein Anhaltspunkt für eine dauerhafte Übertragung. Es stellt sich allerdings die Frage, wie sich die Lage nach Abklingen der Pandemie weiter entwickeln wird.

Rötelnfälle wurden 2020 im NRZ MMR nicht bestätigt. Die WHO hat die deutschen Surveillance-Daten, die durch die Nationale Verifizierungskommission für Masern und Röteln für die Jahre 2017-19 berichtet wurden, noch einmal analysiert und Deutschland retrospektiv den Status der Rötelnelimination zuerkannt (WHO EURO, 2021). Das ist eine sehr erfreuliche Entwicklung.

Die Auswertung der NRZ MMR-Ergebnisse zum Impfversagen bei Masern zeigt, dass primäres Impfversagen (fehlende Immunität trotz erfolgter Impfung) im Jahr 2020 in Deutschland keine Rolle spielte. Sekundäres Impfversagen, d.h. das Absinken der Immunität über einen längeren Zeitraum wird gelegentlich beobachtet und betrifft meist Erwachsene, bei denen die letzte Impfung in der Kindheit erfolgte.

English summary

At the National Reference Center Measles, Mumps, Rubella (NRC MMR), samples from suspected measles, mumps and rubella cases are examined and the detected viruses are molecularly characterized. In 2020, the number of measles cases reported according to the IfSG decreased significantly, presumably due to the measures taken against the COVID-19 pandemic. For mumps, the decrease was less pronounced. Submissions to the NRC MMR decreased noticeably for measles and less so for mumps and rubella. In 2020, the measles virus (MV) genotype was determined for 36 measles cases: D8 dominated with 31 cases; B3 was found in 5 cases. Of the 22 mumps cases which were genotyped, 21 were genotype G and one was genotype H.

For the status of measles elimination, transmission chain length is an important indicator. We analyze the sequences of the N-450 and MF-1012 regions. The long-lasting circulation of the N-450 main variant "D8-Gir Somnath" detected from March 2018 to March 2020 is based on imports of different sub-variants; endemic transmission cannot be assumed. A new variant of " D8-Gir Somnath " (19-01014) was detected for half a year with no imported cases associated. The transmission of 19-01014 broke off in spring 2020.

Rubella cases were not confirmed in 2020 at the NRC MMR. The WHO reanalyzed the German Surveillance Data for 2017-19 and retrospectively granted the status "rubella eliminated" for this period.

Analysis of NRC MMR results on measles vaccine failure shows that primary vaccine failure did not play a role in 2020. Secondary vaccine failure is occasionally observed and usually affects adults in whom the last vaccination took place in childhood.

Berichterstattung

1 Neuerungen und Entwicklungen bei diagnostischen Verfahren

1.1 Differenzierung von Impf- und Wildmasern

Bei Masernverdachtsfällen im zeitlichen Zusammenhang mit einer Masernimpfung muss unterschieden werden, ob eine Erkrankung oder eine Impfreaktion vorliegt. Diese Differenzierung ist wichtig, damit z.B. das zuständige Gesundheitsamt vorbeugend Ausschlussmaßnahmen ergreifen kann, wenn tatsächlich eine Masernfall vorliegt. Bis vor kurzem musste dazu eine Genotypisierung durchgeführt werden, d.h. das Ergebnis lag frühestens 10 Tage nach Eingang der Proben vor. Wir führen neben der PCR für den Genomnachweis inzwischen eine PCR zum spezifischen Nachweis des Impfvirus (Genotyp A) durch (Roy et al., 2017). Diese Methode wurde im Jahr 2019 validiert und 2020 akkreditiert. Insgesamt wurden bislang >75 Fälle untersucht. Das Impfvirus wurde 2020 in 3 Fällen durch die Differenzierungs-PCR erkannt, es lag also eine Impfreaktion vor. In 3 Fällen kurz nach Impfung war die Differenzierungs-PCR negativ und die Genotypisierung ergab, dass die Personen mit dem Wildvirus infiziert waren. Hier erfolgte die Impfung vermutlich zu spät und die betreffenden Personen waren bereits mit dem Wildvirus inkubiert.

2 Diagnostik und Feintypisierung von Erregern einschließlich molekularbiologischer Untersuchungen zur Aufklärung epidemiologischer Zusammenhänge

2.1 Masern

Das NRZ MMR hat im Jahr 2020 Einsendungen zu 131 Masernverdachtsfällen untersucht. Die geringe Einsendezahl erklärt sich aus dem Rückgang der Masernerkrankungen und Einsendungen durch die Maßnahmen zur Bekämpfung der Coronaviruspandemie. Für 38 Fälle wurde die Diagnose Masern bestätigt (29%). Für 36 Fälle mit Masernwildvirusinfektion wurde der Genotyp bestimmt (in 31 Fällen D8, in 5 Fällen B3); das Impfvirus (Genotyp A) wurde bei 5 Fällen nachgewiesen.

Da das klinische Bild von Masern und Röteln ähnlich ist und leicht verwechselt werden kann, empfiehlt die WHO, negative Materialien auf den jeweils anderen Erreger zu testen. Die Ergebnisse aus diesen Untersuchungen werden auch für die Beurteilung der Güte der Surveillance herangezogen. Aus diesem Grund wurden im NRZ MMR 46 Materialien auf Masern untersucht, die beim Test auf Röteln ein negatives Ergebnis geliefert hatten. Die Untersuchung von 6 Seren und 40 PCR-Proben von 40 ungeimpften Patientinnen und Patienten ergaben keinen zusätzlichen Masernfall. Damit wurden von uns in eingesendeten Proben keine Masernfälle identifiziert, die fälschlich als Röteln eingestuft worden waren.

Der Nachweis von Masernvirus-Varianten im Jahr 2020

Der Rückgang der global nachgewiesenen Masernvirus (MV)-Genotypen innerhalb weniger Jahre von 24 auf nur noch 3 im Jahr 2020 ist ein Begleiteffekt zum Fortschritt der Masernelimination: Weltweit zirkulierten 2020 nur noch die MV-Genotypen B3 und D8. Gleichzeitig wurden in der WHO-Region Europa (WHO-EUR) zumindest im 1. Quartal 2020 aber viele Fälle gemeldet. Wie in vielen anderen Länder der WHO-EUR traten auch in Deutschland infolge der COVID-19 Pandemie-bedingten Reise- und Kontaktbeschränkungen keine MV-Nachweise nach dem 1. Quartal 2020 auf; im NRZ MMR wurde der letzte Masernfall Mitte März bestätigt.

Die molekulare Analyse zeigt, dass die bereits im Jahr 2019 beobachtete Dominanz des Genotyps D8 sich 2020 fortsetzte: Es erfolgten 31 Nachweise für den Genotyp D8 und 5 Nachweise für B3. Basierend auf der N-450 Region des MV-Genoms wurden die Sequenzvarianten „D8-Gir Somnath-4683“ (30 Fälle), „B3-Dublin-4299“ (5 Fälle), und „D8-Dagon Seikkan-5551“ (1 Fall) bestimmt (Abb. 1A, 1B und 2). Die Nachweise der Variante „B3-Dublin-4299“ in Rheinland-Pfalz in Woche 02 - 05 betrafen drei aus Bulgarien eingereiste Fälle mit zwei Folgefällen. Die dominierende Variante „D8-Gir Somnath-4683“ wurde in 7 Bundesländern mit Häufungen in Baden-Württemberg und Nordrhein-Westfalen (jeweils 10 Fälle) in Woche 02 - 11 nachgewiesen. Drei Fälle waren aus Rumänien (2 Fälle in Hessen und 1 Fall in Mecklenburg-Vorpommern) und ein Fall in Bayern aus Vietnam eingereist. Die Variante „D8-Dagon Seikkan-5551“ wurde einmalig in Hessen in Woche 09 bei einem Reisenden aus Thailand nachgewiesen.

Die N-450 Sequenzvariante „D8-Gir Somnath-4683“ wurde in Deutschland seit März 2018 nachgewiesen. Demzufolge stellte sich die Frage nach einer anhaltenden Transmission. Diese Frage ist für die Beurteilung der Masernelimination von Bedeutung, da eine der Vorgaben der WHO für die Anerkennung der Elimination der Masern die Abwesenheit von Übertragungsketten ist, die länger als 12 Monaten nachgewiesen werden. Da die Vielfalt der Masernvirusgenotypen abnimmt, haben wir für langanhaltende Ketten eine weitere Stratifizierungsebene hinzugenommen. Für das Masernvirus „D8-Gir Somnath-4683“ wurde demzufolge zusätzlich zur Sequenzierung des N-450 Bereichs die Feintypisierung auf Basis der 1012 nt Region zwischen den Genen M und F (MF-1012) durchgeführt. Für 18 der 30 D8-Gir Somnath Fälle aus 2020 gelang dies (Abb. 3A) und es ergaben sich zwei häufiger auftretende Varianten; 18-00214 wurde erstmalig in 2018 nachgewiesen und 19-01014 ein Jahr später.

Die 2018 - 2019 dominierende und mehrfach importierte MF-Variante 18-00214 trat im Jahr 2020 nicht mehr auf. Eine neue MF-1012-Variante, 19-01014, die an 2 Positionen von der Variante 18-00214 abweicht, wurde ab September 2019 (Woche 36) beobachtet und dominierte bis März 2020 (Woche 11) mit 22 Nachweisen (8 in 2019 und 14 in 2020). Die Variante 19-01014 wurde mit Ausnahme der Wochen 46/2019 bis 02/2020 nachgewiesen; 21 von 22 Nachweisen entfielen auf 5 benachbarte Bundesländer (Abb. 3B). Die räumliche Nähe der Fälle und das Fehlen von Import-Assoziationen legen für die Variante 19-01014 eine durchgehende Übertragungskette von >28 Wochen nahe, die mit dem Beginn der COVID-19 bedingten Kontaktbeschränkungen abbrach. Die Befunde geben demzufolge keinen Anhalt für eine endemische MV-Transmission (Übertragung einer Variante über 12 Monate) in Deutschland.

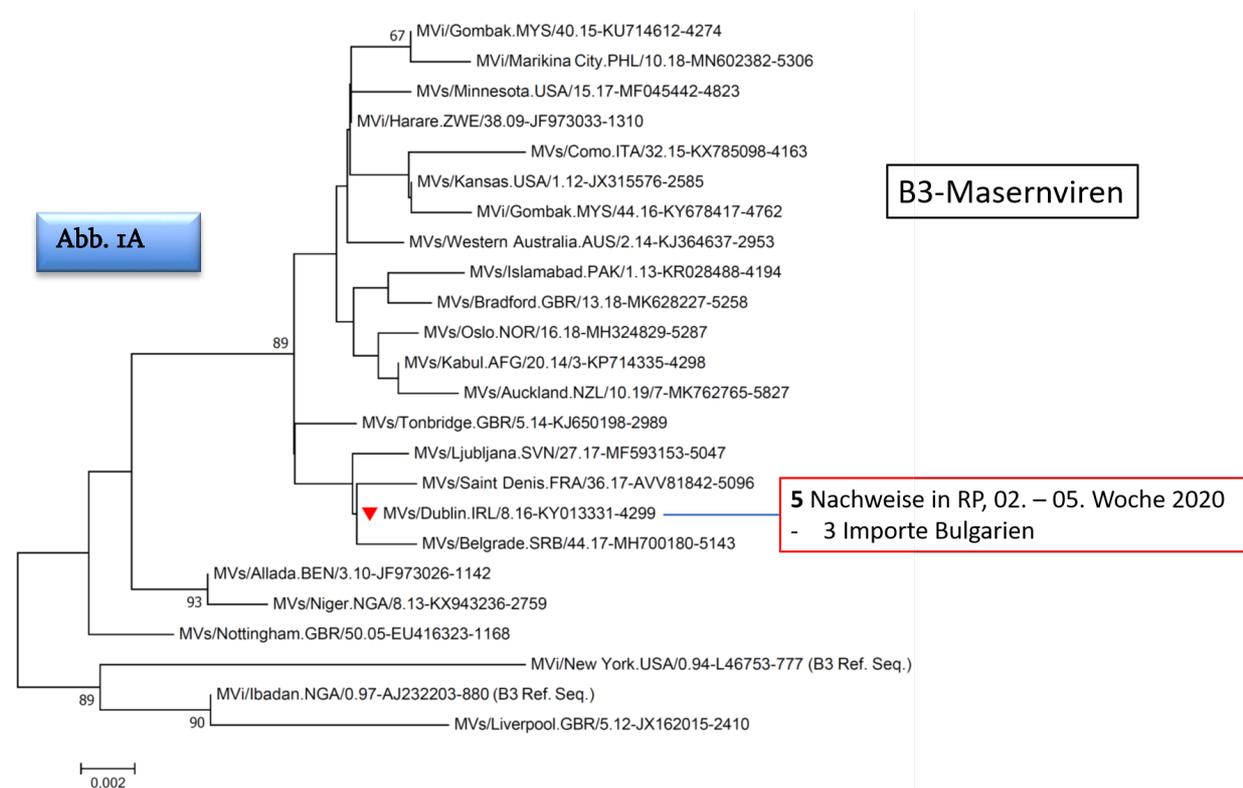
Einschätzung der Situation im Hinblick auf die Elimination der Masern

Die im NRZ MMR erhobenen Daten zur molekularen Surveillance sind eine wesentliche Komponente des jährlichen Berichts an die Europäische Regionale Verifizierungskommission für die Elimination der Masern und

Röteln (RVC). In den Jahren 2018 und 2019 traten erfreulicherweise trotz hoher Fallzahlen in umliegenden Ländern Europas Masernfälle in Deutschland nur auf mittlerem Niveau auf. Unsere Analysen sprachen insgesamt gegen eine endemische MV-Transmission in Deutschland; die Nationale Verifizierungskommission (NAVKO) hatte daher den Eliminationsstatus der Masern für 2018 und 2019 als „endemische Transmission unterbrochen“ eingeschätzt. Die RVC hat den Status der Masernelimination für Deutschland für 2018 und 2019 allerdings als „endemisch“ eingestuft, auch weil noch kein Verfahren zum Umgang mit den MF-1012 Daten vereinbart ist. Für 2020 kann eine endemische Zirkulation ausgeschlossen werden. Dies ist eine Folge der Maßnahmen zur Eindämmung der COVID-19 Pandemie, die das Vorkommen vieler respiratorisch übertragener Erreger nachweislich reduzierten. Es besteht allerdings die Gefahr, dass die Masern nach Lockerung der kontaktreduzierenden Maßnahmen wieder in Deutschland auftreten werden.

Repräsentativität der Daten zur molekularen Masern-Surveillance

Bundesweit ist der Anteil der genotypisierten Masernfälle an den nach IfSG übermittelten Fällen mit 47% (241 von 514 Fällen) im Jahr 2019 und 48% (36 von 76 Fällen) im Jahr 2020 nahezu gleichgeblieben. Eine Genotypisierungsquote von ≥50% erreichten Berlin (2/3 Fälle), Hessen (6/9 Fälle), Nordrhein-Westfalen (10/20 Fälle), Rheinland-Pfalz (4/6 Fälle) und das Saarland (1/2 Fälle). Brandenburg, Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein und Thüringen übermittelten keine Masernfälle.



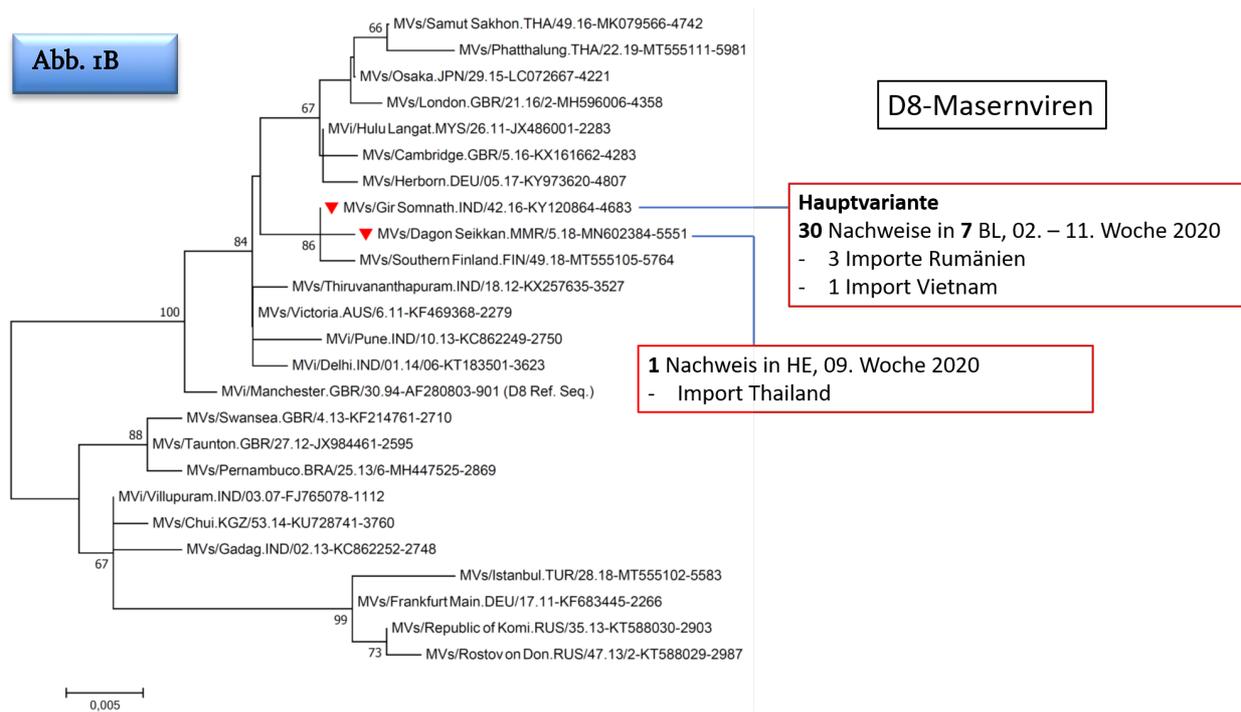


Abb. 1A und B: Phylogenetische Analyse auf der Basis der N-450 Sequenz für die in Deutschland 2020 nachgewiesenen MV-Varianten der Genotypen B3 (1A) und D8 (1B) mit den WHO-Referenzstämmen (Stand: 31.12.2020).

Nächste Seite:

Abb. 2: Nachweise der in Deutschland dominierenden MV-Sequenzvarianten per Bundesland, Januar 2018 – März 2020 (Datenstand: 31.12.2020); importierte Fälle sind in Klammern angegeben. Die Sequenzvarianten sind durch Genotyp plus Identifier der WHO-Datenbank MeaNS benannt. Die Sequenzvariante „D8-Gir Somnath-4683“ (rote Markierung) wurde von März 2018 bis März 2020 nahezu kontinuierlich nachgewiesen; damit stellt sich die Frage nach der endemischen Transmission.

MV-Hauptvarianten (N-450) in Deutschland, 01/2018 - 03/2020

Federal State	2018												2019												2020			MV genotype, DSID, Epi-information		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3			
Baden-Württemberg	1(1)	1(1)	1(1)																										B3-4298, MVs/Dublin.IRL/08.16 - Imported cases from the Balkans: - Serbia (N = 1 in 2018) - North Macedonia (N = 1 in 2019) - Bulgaria (N = 3 in 2020) - Import-related, Balkans: Bulgaria (N = 1 in 2020) - Italy (N = 3 in 2018)	
Nordrhein-Westfalen	2	1(1)							1									1	5											
Sachsen	1																													
Berlin	5	2	1								1(1)									2										
Bayern	1			1	2																									
Brandenburg	1			1	2																									
Niedersachsen																														
Rheinland-Pfalz																														
Sender unknown																														
Nordrhein-Westfalen	3	2																												
Baden-Württemberg	6	2																												
Nordrhein-Westfalen	4																													
Hessen	1																													
Sachsen-Anhalt	1																													
Bayern																														
Baden-Württemberg																														
Sender unknown																														
Baden-Württemberg	5(1)	16	6	12(2)																										
Rheinland-Pfalz	1																													
Bayern	1	2	9	16																										
Sachsen																														
Hamburg																														
Hessen																														
Niedersachsen																														
Schleswig-Holstein																														
Nordrhein-Westfalen																														
Berlin																														
Thüringen																														
Saarland																														
Mecklenburg-Vorpommern																														
Berlin																														
Hessen																														
Baden-Württemberg																														
Bayern																														
Nordrhein-Westfalen																														
Baden-Württemberg																														
Hessen																														
Bayern																														
Berlin																														
Nordrhein-Westfalen																														
Berlin																														
Niedersachsen																														
Bayern																														
Hamburg																														
Schleswig-Holstein																														

Abb. 2

D8-4683, MVs/Gfr_Sommath.IND/42.16
 - Outbreak in BW, index case in Freiburg imported from Thailand in March 2018
 - Additional importations (since June 2018):
 - Ukraine (N = 6 in 2018, N = 4 in 2019)
 - Turkey (N = 1 in 2018, N = 1 in 2019) - Vietnam (N = 2 in 2019, N = 1 in 2020)
 - China (N = 1 in 2018) - Asiria (N = 1 in 2019)
 - Monaco (N = 1 in 2018) - Israel (N = 1 in 2018)
 - Italy (N = 1 in 2019) - Romania (N = 1 in 2019, N = 3 in 2020)
 - New Zealand (N = 1 in 2019) Thailand (N = 3 in 2019)
 - Import-related:
 - Ukraine (N = 2 in 2018, N = 1 in 2019) - Russia (N = 6 in 2019)
 - Thailand (N = 1 in 2019)

D8-4742, MVs/Samut Sakhon.THA/49.16
 - Two cases infected in Croatia, participated in music festivals (2018)

D8-5100
 - Outbreak in Cologne/NW in 2018, index case unknown

D8-5301 - Outbreak in Cologne/NW in 2018, index case unknown
D8-5165
 - Majority of cases in asylum seeker houses (2018), index case unknown

D8-5583
 - Index case in Bavaria infected at Munich airport (2019)
 - First case in Hamburg infected in Austria

D8-4683, MVs/Gfr_Sommath.IND/42.16: N = 86 in 2018, N = 153 in 2019, N = 30 in 2020

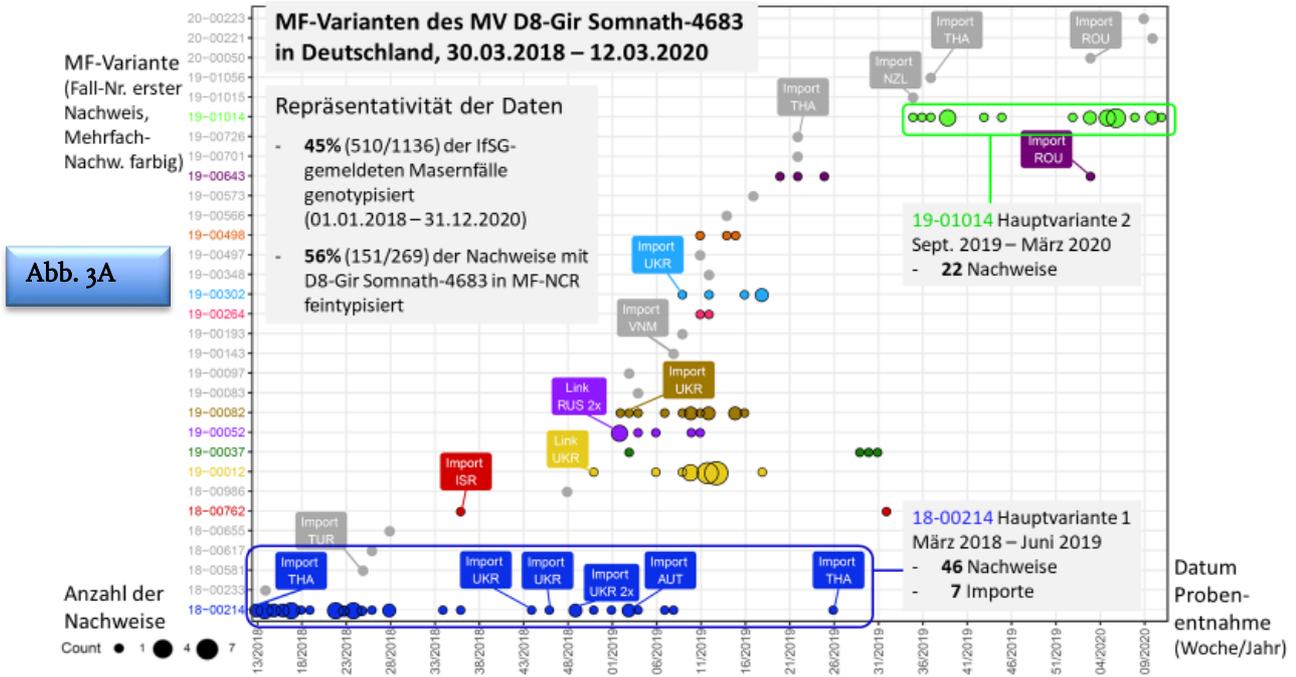


Abb. 3A

Abb. 3A: Die MF-1012 Sequenzierung ergab für 151 Masernfälle mit der N-450 Variante „D8-Gir Somnath-4683“ 31 unterschiedliche MF-Varianten. Die zeitliche Verteilung der Fälle mit verschiedenen MF-Varianten und die häufige Assoziation mit Importen sprechen gegen eine endemische Transmission.

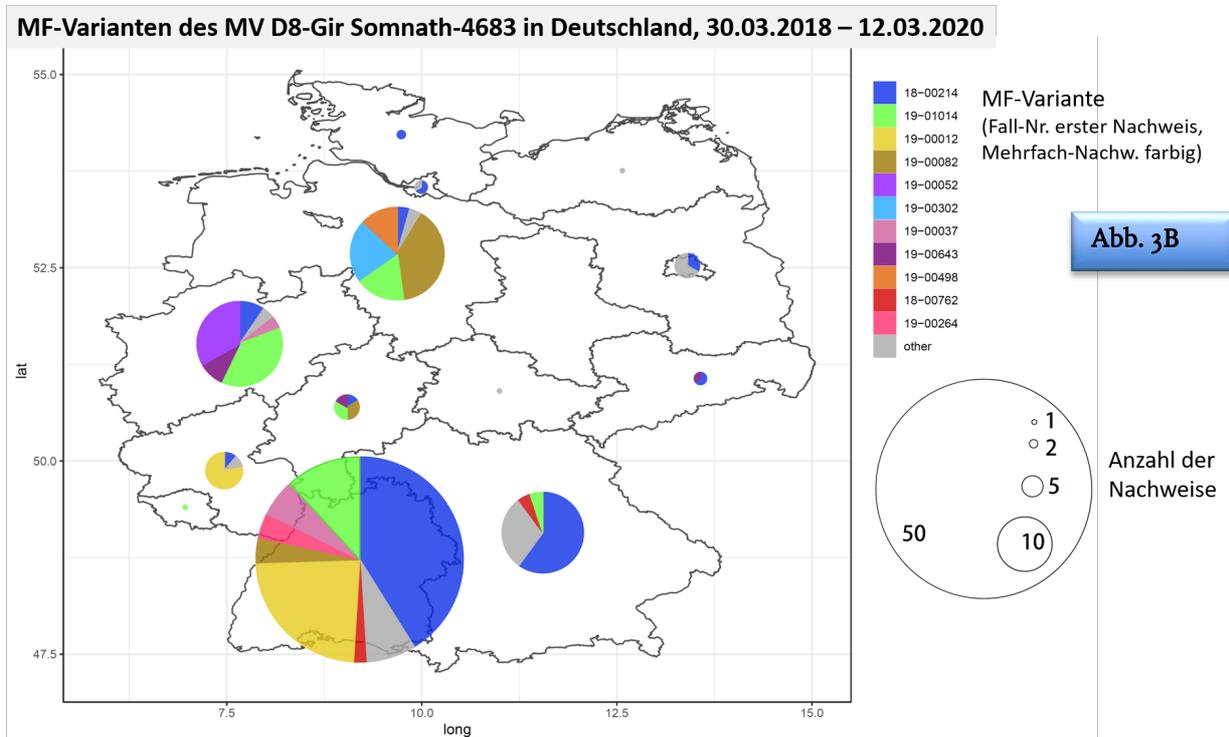


Abb. 3B

Abb. 3B: Geografische Verteilung der Masernfälle mit verschiedenen MF-1012 Varianten von „D8-Gir Somnath-4683“ in den Bundesländern.

2.2 Mumps

Das NRZ MMR hat im Jahr 2020 Einsendungen zu 184 Mumpsverdachtsfällen aus 6 Bundesländern untersucht; es wurden 31 Fälle bestätigt (16,8 %). Betroffen waren Baden-Württemberg (10 Fälle), Bayern (9) und Berlin (8). Für 22 der 28 PCR-positiven Mumpsfälle gelang die Genotypisierung. Überwiegend traten 2020 Mumpsviren des weltweit dominierenden Genotyps G in Deutschland auf. Ein Ausbruch in Bayern mit der Genotyp G-Sequenzvariante 20-00040 verlief über den Jahreswechsel 2019/2020. Diese Variante wurde 2019 in 12 Fällen (Sequenzvariante 19-01043 im Tätigkeitsbericht für das Jahr 2019) und 2020 in 4 Fällen nachgewiesen. Ein Virus des Genotyps G wurde aus Thailand importiert. Genotyp H wurde bei einem Fall in Bayern nachgewiesen (Abb. 7). Alle Mumpsvirus-Nachweise erfolgten von Januar bis Mai 2020; in diesem Zeitraum erhielten wir auch den Großteil der Einsendungen (131, 71,2 %).

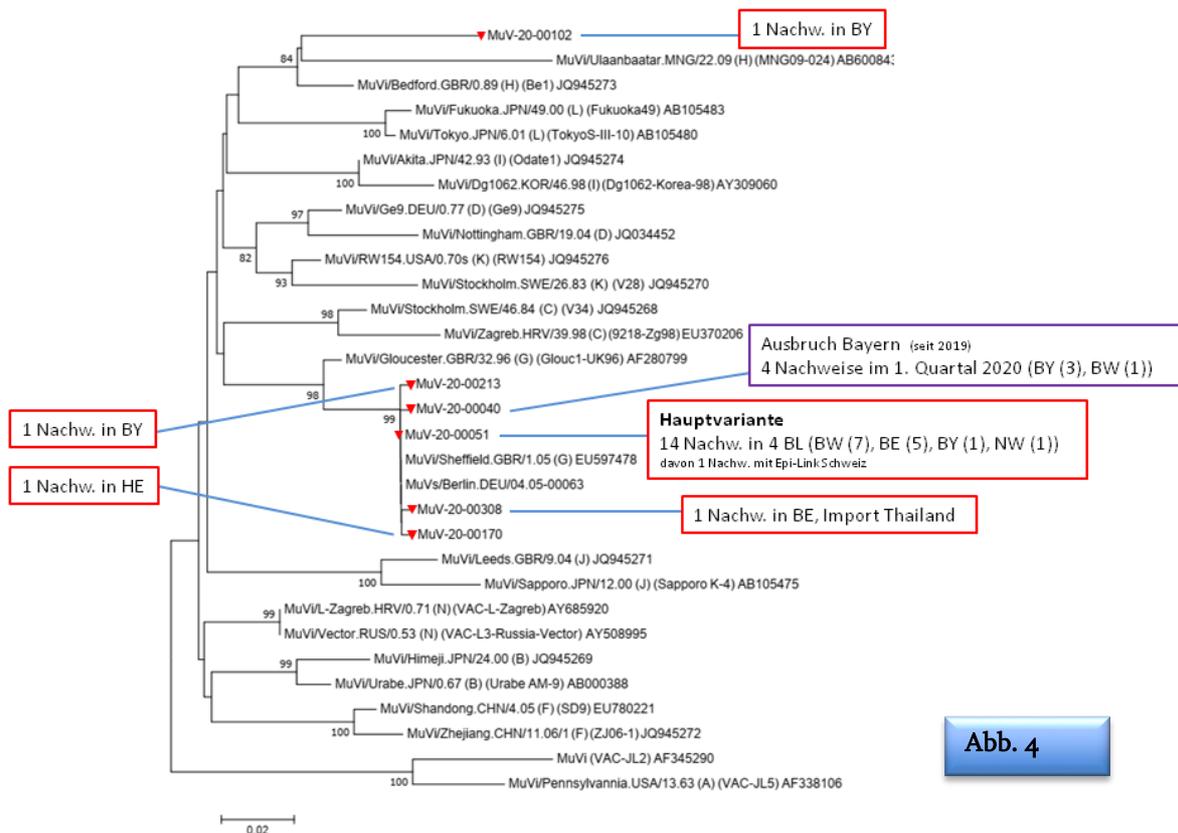


Abb. 4

Abb. 4. Phylogenetische Analyse auf Basis des SH-Gens der in 2020 genotypisierten Mumpsfälle. Neben dem weltweit dominierenden Genotyp G trat auch der seltenere Genotyp H auf. (Rot: Nachweis 2020, violett: Nachweis 2019 und 2020.)

2.3 Röteln

Im Jahr 2020 wurden Materialien von 55 Rötelnverdachtsfällen an das NRZ MMR eingeschendet. Die Zahl der Einsendungen ist im Vergleich zum Vorjahr gesunken. Für 53 Fälle wurde weder Rötelnvirusgenom noch Röteln-IgM nachgewiesen. In zwei Fällen wurde Röteln-IgM nachgewiesen, davon wurde in einem Fall eine hohe Avidität der Röteln-IgG Antikörper bestimmt und im anderen Fall das Rötelnvirusgenom nicht nachgewiesen. In beiden Fällen handelte es sich um serologische Zufallsbefunde ohne Symptomatik. Weiterhin wurde 2020 ein Verdachtsfall einer kongenitalen Rötelninfektion und 5 Fälle von Rötelnverdacht in der Schwangerschaft eingeschendet; für alle diese Einsendungen wurde der Rötelnverdacht nicht bestätigt. Bei einem weiteren Rötelnverdachtsfall traten die Symptome im zeitlichen Zusammenhang mit einer zuvor verabreichten

MMR Impfung auf. Da die Rötelnvirus-PCR negativ ausfiel, konnte nicht zwischen Rötelnkrankung und Impfreaktion unterschieden werden. Damit wurden in 2020 im NRZ MMR keine Rötelnverdachtsfälle bestätigt.

Zur Gewinnung von zusätzlichen Informationen für die Verifikation der Rötelnelimination gegenüber dem RVC werden im NRZ MMR die für das Rötelnvirus-spezifische IgM positiv getesteten Seren mit einem zusätzlichen IgM-Test und durch die Messung der Avidität der IgG-Antikörper untersucht. Durch Bestätigung einer zurückliegenden Infektion können serologische Zufallsbefunde ausgeschlossen werden, was in zwei Fällen gelang. Bei 3 Fällen wurde der positive Röteln-IgM-Befund nicht bestätigt.

Um unerkannte Rötelnfälle zu identifizieren, sieht die WHO das Testen von negativen Masern-Materialien auf Röteln vor. Durch die Untersuchung von 71 Masern-negativen Materialien (10 Seren und 61 PCR-Proben) von 64 ungeimpften Patientinnen und Patienten wurde kein zusätzlicher Rötelnfall erkannt.

Im Jahr 2020 wurden 7 Rötelnfälle nach IfSG übermittelt. Im NRZ MMR wurden 0 von 55 Röteln-Verdachtsfällen bestätigt. Darüber hinaus ergaben 64 negativ getestete Masernverdachtsfälle retrospektiv auf Röteln untersucht ebenfalls ein negatives Ergebnis. Unsere Daten unterstützen damit die Anerkennung der Rötelnelimination in Deutschland für den Zeitraum 2017-2019 durch die WHO.

3 Führen einer Stammsammlung und Abgabe von Referenzstämmen bzw. diagnostischen Referenzpräparaten (mit Ausnahme von ATCC- und DSM- Stämmen)

Im Jahr 2020 wurden 3 MV-Isolate (2 x B3, 1 x D8) und 2 Mumpsvirus-Isolate (2 x G) angezchtet. Die Anzucht wurde ab März 2020 bis auf weiteres eingestellt.

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

Wir beantworten Anfragen, die sich überwiegend auf folgende Themenkomplexe beziehen:

- Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Masern-, Mumps- und Rötelnkrankungen
- Fehlende Serokonversion nach (mehrfacher) Impfung
- Auftreten von Masern-, Mumps- und Rötelninfektionen bei Geimpften
- Versehentliche Rötelnimpfung in der Schwangerschaft
- Grenzwertlegung und Interpretation von serologischen Befunden

5 Zusammenarbeit mit Referenzlaboratorien anderer Länder, qualitätssichernde Maßnahmen

5.1 Tätigkeit als Regionales Referenzlabor (RRL) der WHO für eine Region Europas im globalen Masern/Röteln-Labornetzwerk:

Unser Labor ist als Regionales Referenzlabor (RRL) der WHO Region Europa benannt. Wir fungieren als Ansprechpartnerinnen für 19 nationale Masern/Rötelnlabore (NMRL) in Bulgarien, Dänemark, Deutschland, Estland, Finnland, Island, Italien, Lettland, Litauen, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Slowakische Republik, Slowenien, Schweden, Schweiz, Tschechische Republik und Ungarn und transferieren Methoden und

Materialien, koordinieren die Qualitätskontrolle für WHO-Ringversuche und führen das Rücktesten der diagnostischen Serumproben durch. Für einige Länder führen wir auch die Genotypisierungen durch. Vor-Ort-Akkreditierungen fanden 2020 aufgrund der COVID-19 Pandemie nicht statt; Anfang 2020 waren zwei Kolleginnen aus Estland und Litauen für ein Training zu Serologie, PCR und Qualitätssicherung bei uns.

5.2 Erfolgreiche Teilnahme an nationalen und internationalen Ringversuchen 2020

- Instand e.V. indirekter Nachweis von Masern-, Mumps- und Rötelnviren (2 x jährlich)
- Instand e.V. Genomnachweis von Masern-, Mumps- und Rötelnviren (2 x jährlich)
- WHO ring trial: Serology Proficiency Test for Measles/Rubella IgM
- WHO ring trial: Genome detection and molecular surveillance of measles and rubella virus

6 Auswertung und Interpretation der Daten zur Beschreibung der epidemiologischen Situation in Deutschland. Initiierung von und Mitarbeit bei Surveillanceprojekten

Die Seren des bundesweit durchgeführten Erwachsenen-Surveys DEGS wurden in Kooperation mit Abt. 2 und Abt. 3 des RKI ausgewertet, eine diesbezügliche Publikation ist im Druck. Die Prävalenz von anti-Masern IgG lag bei vor 1965 geborenen Erwachsenen bei >97%, bei den späteren Jahrgängen fiel der Wert von 89% bei den zwischen 1965 und 1969 Geborenen bis hin zu 74,4% in den jüngsten untersuchten Jahrgängen (1985-1993) ab. Sinkende Seroprävalenzen fielen mit der Einführung der Impfung zusammen; gleichzeitig nahm auch die mittlere Titerhöhe ab. In nach 1970 geborenen Erwachsenen war die Seronegativität signifikant mit einem zweiseitigen Migrationshintergrund oder einem Wohnort in Ostdeutschland verknüpft. Die Prävalenz von anti-Mumps IgG war in den Jahrgängen bis 1954 hoch (>89%), in den späteren Jahrgängen lag sie unter 85%. Mit Mumps-Seronegativität verknüpfte soziodemografische Faktoren wurden nicht identifiziert. Die Prävalenz von anti-Röteln IgG lag bei vor 1975 geborenen Erwachsenen bei 95%. Nach Einführung der Impfung fielen Seroprävalenz und Titerhöhe ab. Röteln-Seronegativität war signifikant mit den Faktoren „männlich“, „Wohnort in Westdeutschland“ und einem Geburtsjahr zwischen 1980 und 1993 verbunden.

7 Bewertung der Resistenz- & Virulenzentwicklung

Masern-Impfversagen wurde 2020 nur für einen Fall bestätigt. Eine 41-jährige Patientin mit zwei dokumentierten Masernimpfungen in der Kindheit erkrankte auf Grund eines sekundären Impfversagens (Infektion nach lang zurückliegender Impfung).

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

In Deutschland empfiehlt die STIKO für Individuen, die nicht durch die Impfung mit der attenuierten Masern-Lebendvakzine geschützt werden können (Säuglinge < 6 Monate, seronegative Schwangere, Immundefiziente) nach Kontakt zu einem Masernfall die passive Immunisierung mit humanen Immunglobulinen (hIG). Säuglinge geimpfter Mütter sind durch die maternal erworbenen Antikörper im Durchschnitt meist nur für die ersten 3 Lebensmonate geschützt, sodass eine Schutzlücke bis zum Zeitpunkt der ersten MMR-Impfung mit 11 Monaten entsteht. Infolge des ansteigenden Anteils geimpfter Mütter wächst der Anteil der Säuglinge mit zeitweise fehlendem Masernschutz. Die Konzentration MV-neutralisierender Antikörper in kommerziell verfügbaren hIG-Präparaten ist deutlich gesunken. Für die passive Immunisierung wird die intravenöse Gabe von 400 mg hIG/kg KG empfohlen. Auf Grund der begrenzten Verfügbarkeit, der medizinischen Risiken und der für den zu Immunisierenden unangenehmen Verabreichung der hohen Dosis stellt sich die Frage nach einer Alternative zu hIG-Präparaten. Wir untersuchen den Einsatz monoklonaler Antikörper (mAk) als Alternative zur passiven Masernimmunisierung. Die rekombinant hergestellten chimären (Mensch/Maus) mAk

RKI-12b und RKI-34c, die kombiniert eingesetzt werden, hemmen in vitro die Infektion durch MV der Genotypen B₃, D₈ und H₁ mit hoher Wirksamkeit.

Anhang I:

Tabellen zur Tätigkeit des NRZ MMR im Jahr 2020

Tabelle 2: Ergebnisse aller im NRZ durchgeführten Genotypisierungen von Masern-, Mumps- und Rötelnviren 2020 (ohne WHO-Bereich Europa). Die Daten des LGL Bayern lagen zum Zeitpunkt der Berichterstellung noch nicht vor.

Masern		Mumps		Röteln	
Genotyp	Anzahl 2020	Genotyp	Anzahl 2020	Genotyp	Anzahl 2020
A (Vakzine)	5	(Vakzine)	0	ra (Vakzine)	0
B ₃	5	G	21		
D ₈	31	H	1		
Summe	36 (Wildviren)	Summe	22 (Wildviren)	Summe	0 (Wildviren)
kein Genotyp ermittelbar	2	kein Genotyp ermittelbar	8	kein Genotyp ermittelbar	-

Tabelle 3: Verteilung der Genotypen der im NRZ MMR / LGL Bayern analysierten Masernfälle aus DEU von 2001 bis 2020. In Deutschland nicht mehr nachgewiesene Genotypen sind grau unterlegt. Die Daten des LGL Bayern für 2020 lagen zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts noch nicht vor.

Genotyp	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
A	-	-	-	-	-	4	I	-	3	2
B2	-	-	-	-	I	-	-	-	-	-
B3	-	-	-	-	-	7	I	-	-	17
C2	-	4	38	-	-	-	-	-	-	-
D4	-	3	-	-	22	26	10	10	84	122
D5	-	2	-	-	-	2	11	147	I	-
D6	15	0	I	I	17	158	-	-	-	-
D7	158	180	27	-	-	-	-	-	-	-
D8	-	-	-	-	-	-	56	10	3	23
D9	-	-	-	-	-	I	-	4	I	-
G2	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	I
H1	I	-	-	-	-	-	-	-	2	-

Genotyp	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
A	3	-	2	2	10	2	5	11	12	5
B2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
B3	8	3	3	32	21	61	184	63	49	5
C2	-	-	-	-	-	-	-	-	1*	-
D4	270	27	6	-	-	-	-	-	-	-
D5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
D8	19	I	234	77	521	83	85	170	191	31
D9	-	I	3	I	-	-	-	-	-	-
G2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
G3	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H1	I	-	-	I	2	4	-	-	-	-

* SSPE Fall mit weit zurückliegender Infektion.

Tabelle 4: Verteilung der Genotypen der im NRZ MMR analysierten Mumpsfälle der Jahre 2011 bis 2020.

Genotyp	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
A	-	-	1	-	-	1	-	1	5	-
F	-	-	1	6	7	9	12	7	23	21
G	41	1	14	-	1	-	-	-	-	1
H	1	-	-	-	-	-	-	-	1	-

Tabelle 5: Verteilung Genotypen der im NRZ MMR analysierten Rötelnfälle der Jahre 2011 bis 2020.

Genotyp	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
1a	-	-	1	-	-	-	-	-	1	-
2B	-	2	1	-	1	-	-	-	-	-
1G								1	-	-

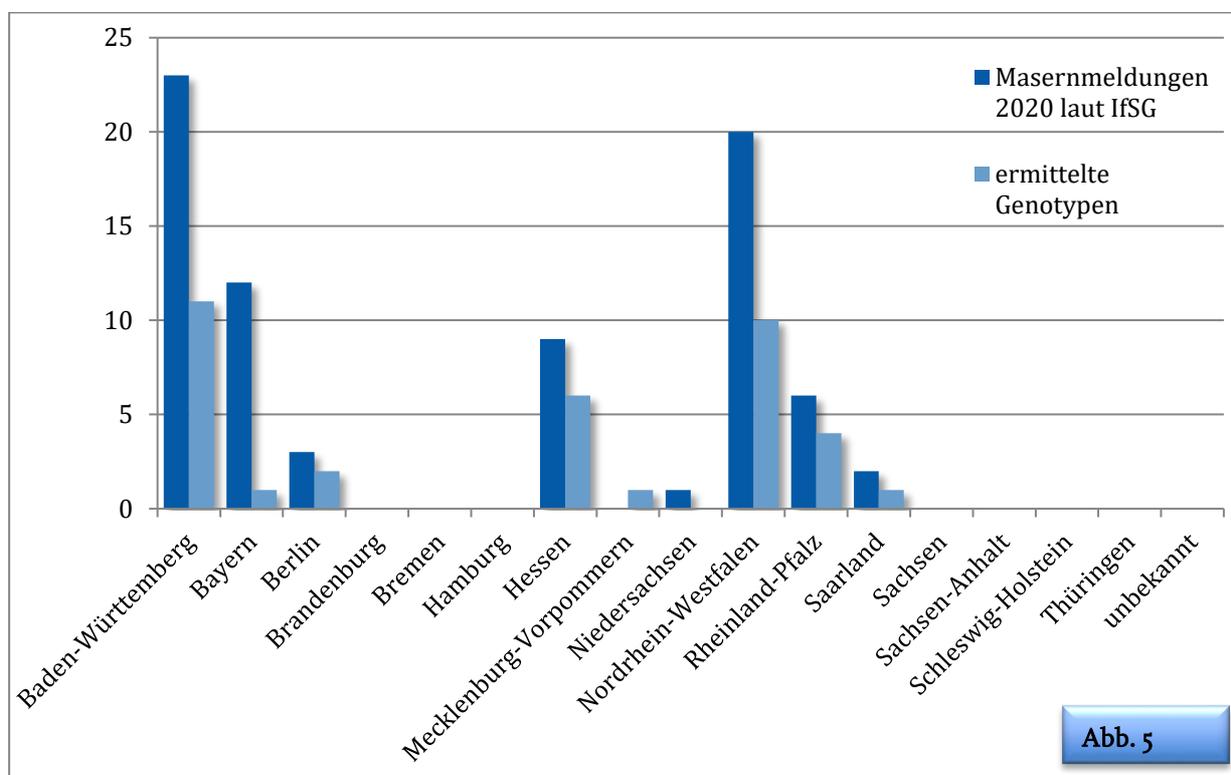
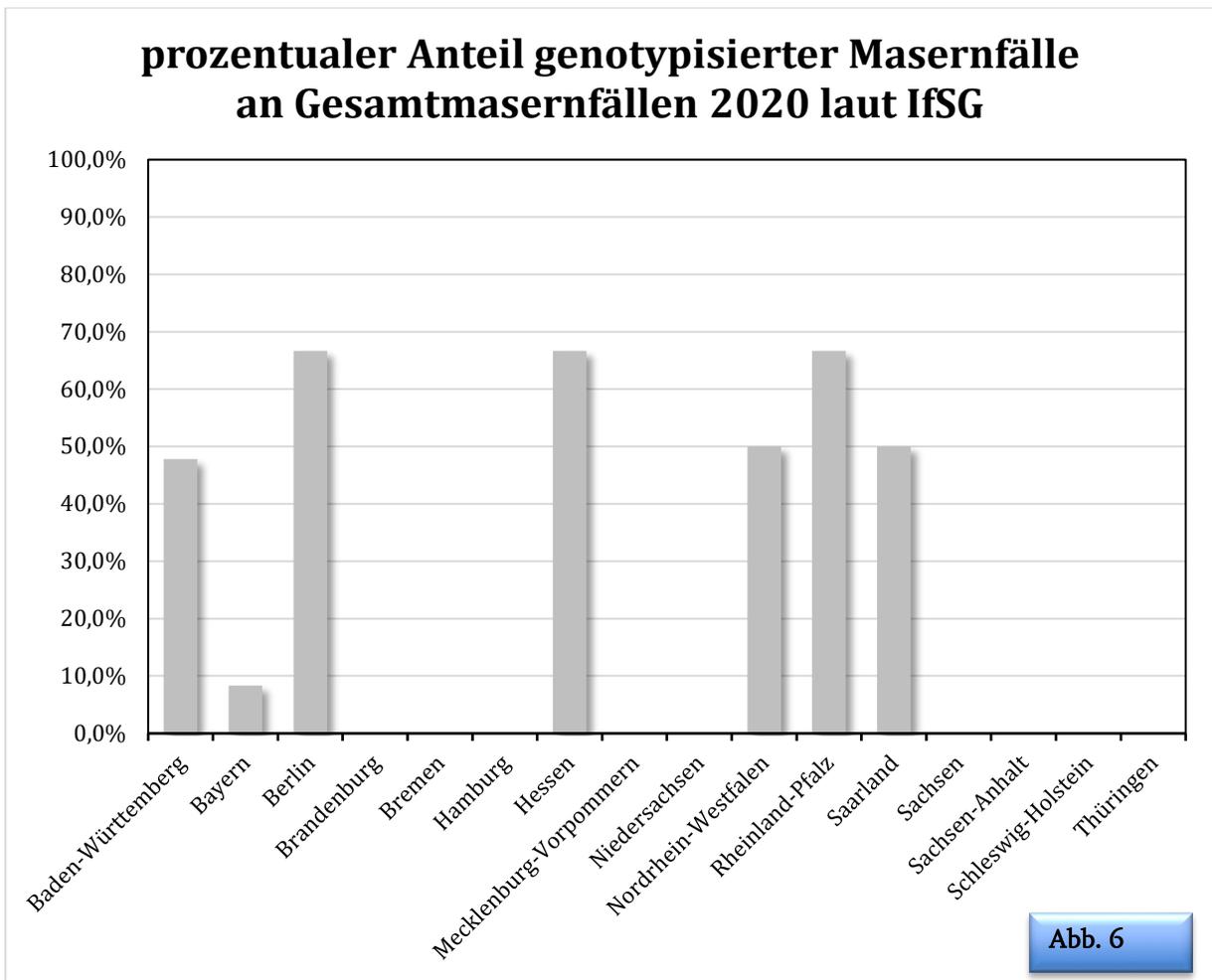


Abb. 5: Gegenüberstellung der Masernmeldungen nach IfSG und Anzahl der im NRZ MMR erfolgten Genotypisierungen. Brandenburg, Bremen, Hamburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein und Thüringen meldeten im Jahr 2020 keine Masern. Für Mecklenburg-Vorpommern wurden im NRZ MMR zwei positive Masernfälle gefunden, von denen einer genotypisiert werden konnte. Datenstand für die IfSG-Meldungen 07.01.2021.



Baden-Württemberg	Bayern	Berlin	Hessen	Nordrhein-Westfalen	Rheinland-Pfalz	Saarland
47,8%	8,3%	66,7%	66,7%	50%	66,7%	50%

Abb.6: Prozentualer Anteil der am NRZ MMR genotypisierten Masernfälle bezogen auf Masernmeldungen 2020 nach IfSG. Zu beachten ist, dass Brandenburg, Bremen, Hamburg, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Schleswig-Holstein und Thüringen im Jahr 2020 keine Masern meldeten. Mecklenburg-Vorpommern meldete laut SurvStat keine Masernfälle 2020, allerdings wurden im NRZ zwei Masernfälle bestätigt, von denen einer genotypisiert werden konnte. Datenstand für die IfSG-Meldungen 07.01.2021.

Publikationen zum Thema Masern, Mumps, Röteln im Jahr 2020:

1. Measles virus and rinderpest virus divergence dated to the sixth century BCE. Dux A, Lequime S, Patrono LV, Vrancken B, Boral S, Gogarten JF, Hilbig A, Horst D, Merkel K, Prepoint B, Santibanez S, Schlotterbeck J, Suchard MA, Ulrich M, Widulin N, Mankertz A, Leendertz FH, Harper K, Schnalke T, Lemey P, Calvignac-Spencer S. *Science*. 2020 Jun 19;368(6497):1367-1370. doi: 10.1126
2. A Placenta Derived C-Terminal Fragment of β -Hemoglobin with Combined Antibacterial and Antiviral Activity. Rüdiger Groß, Richard Bauer, Franziska Krüger, Elke Rucker-Braun, Lia-Raluca Olari, Ludger Ständker, Nico Preising, Armando A. Rodríguez, Carina Conzelmann, Fabian Gerb, Daniel Sauter, Frank Kirchhoff, Benjamin Hagemann, Jasmina Gaćanin, Tanja Weil, Yasser B. Ruiz-Blanco, Elsa Sanchez-Garcia, Wolf-Georg Forssmann, Annette Mankertz, Sabine Santibanez, Steffen Stenger, Paul Walther, Sebastian Wiese, Barbara Spellerberg and Jan Münch. *Front. Microbiol.* April 2020, 11:508

Impressum

Vorgeschlagene Zitierweise: Tätigkeitsbericht des Nationalen Referenzzentrums für Masern, Mumps, Röteln für das Jahr 2020; NRZ MMR, Robert Koch-Institut, 2020; DOI: 10.25646/8455

Herausgeber

Nationales Referenzzentrum Masern, Mumps, Röteln, Robert Koch-Institut, Berlin
Regionales Referenzlabor für Masern und Röteln der WHO Region Europa Robert Koch-Institut
FG12 Masern, Mumps, Röteln und Viren bei Abwehrschwäche
Seestr. 10; 13353 Berlin

Internet: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/MMR/mmr_node.html

E-Mail: nrz-mmr@rki.de

Redaktion

FG12 Masern, Mumps, Röteln und Viren bei Abwehrschwäche

Autorinnen und Autoren:

Prof. Dr. Annette Mankertz
Dr. Sabine Santibanez
PD Dr. med. Sebastian Voigt
Dr. Agnieszka Bauer
Dr. Nicole Friedrich
Dr. Bernhard Schmid

Wir danken unseren technischen Kolleginnen und Kollegen Katrin Berger, Katharina Erbe, Melanie Fechtner, Martin Körbs, Cornelia Lentz, Cornelia Walter und Anne Wolbert sehr herzlich für ihre exzellente und engagierte Arbeit.

Titelfoto

Gelderblom, Kolorierung: Schnartendorff/RKI



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

Im NRZ MMR werden von Gesundheitsämtern, Ärztinnen und Ärzten eingesendete Proben zu Masern-, Mumps- und Rötelnverdachtsfällen untersucht und die nachgewiesenen Viren molekular charakterisiert, um Transmissionswege aufzuklären und Ausbrüche zu untersuchen. Damit werden wichtige Informationen zur Beurteilung des Stands des WHO-Eliminationsziels für Masern zur Verfügung gestellt. Das NRZ MMR fungiert darüber hinaus im globalen Masern- und Röteln-Labornetzwerk der WHO als eines von drei europäischen Referenzlaboratorien und koordiniert die Aktivität der nationalen Masern- und Rötelnlabore in 19 Ländern.