



Masern – Diagnosekontrolle in Zeiten niedriger Maserninzidenz

Abteilung für Infektionsepidemiologie
Fachgebiet Respiratorische Krankheiten und Impfprävention
Dr. Anette Siedler

Abteilung für Infektionskrankheiten
Fachgebiet Virale Infektionen
Nationales Referenzzentrum für Masern, Mumps und Röteln
Dr. Annedore Tischer

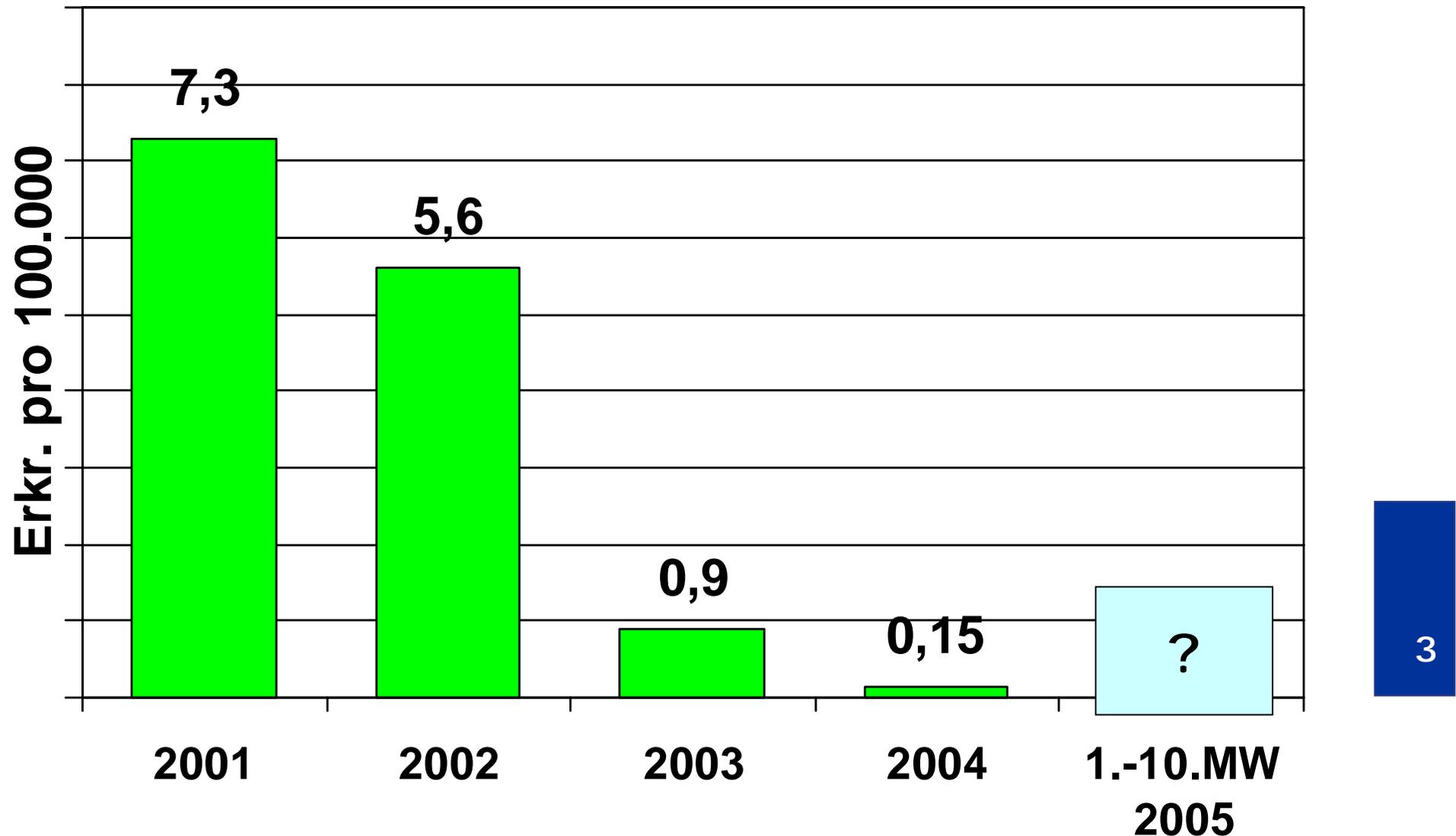
Maserneliminierungsprogramm der WHO und Umsetzung in Deutschland

- Erhöhung der Durchimpfung
Ziel: 95%
2-Dosen Impfschema
- Niedrige Inzidenzen
Ziel: <1 Erkrankung pro 100.000 Einwohner
- Verbesserung der Surveillance
Meldesysteme: Meldepflicht nach IfSG
Masernsentinel (AGM)

Laborsurveillance: 80% der Meldungen
Viruszirkulation

IfSG-Meldedaten:

Inzidenzrückgang über die Zeit



Meldepflicht Masern nach IfSG

§6 - behandelnder Arzt:
Verdacht, Erkrankung
und Tod

§7 - diagnostiz. Labor:
direkter oder indirekter
Virusnachweis

Falldefinition:
generalis. Exanthem für
mindestens 3 Tage
und Fieber ($\geq 38,5^\circ$)
und Husten oder Schnupfen
oder Konjunktivitis oder
Kopliksche Flecken

Nachweismethoden:
Serologie
(masernvirusspezif. IgM
oder IgG-Anstieg in 2 Proben)
Nukleinsäurenachweis (PCR)
in Rachenabstrich / Urin



Zuständiges Gesundheitsamt

Aufgaben des Gesundheitsamtes

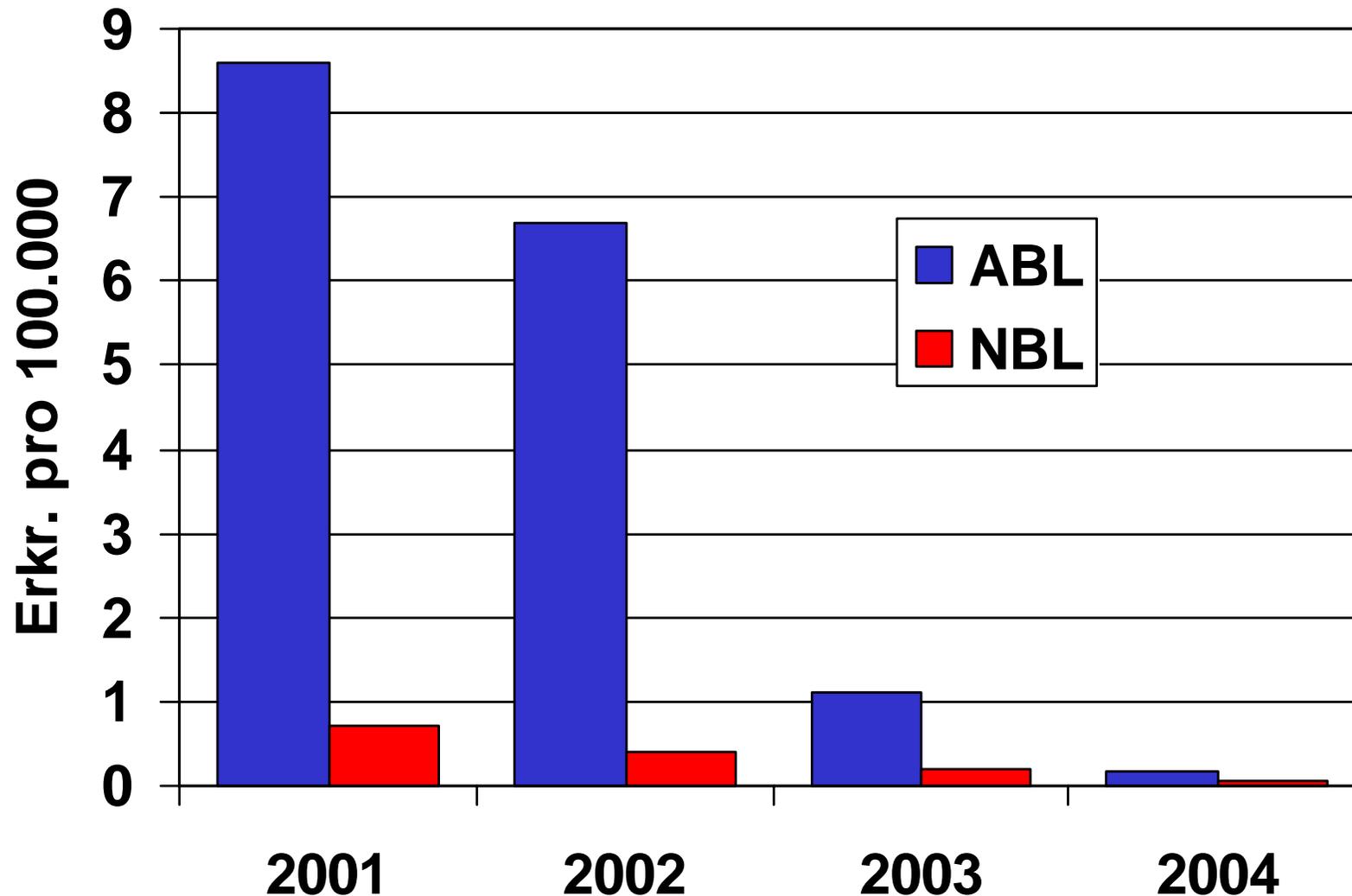
- Zusammenführen der Arzt- und Labormeldungen
- Prüfen nach Falldefinition (RKI, 2004):
klinische Symptome/Kriterien
Laborbefunde
epidemiolog. Zusammenhang
- Übermittlung → Landesstelle → RKI
- Kategorien der Falldefinition:

klinisch
klinisch-epidemiologisch
klinisch-labordiagnostisch } Referenz-
definition → Publikation

labordiagnostisch bei nicht erfülltem
oder bei unbekanntem klinischen Bild

IfSG-Daten: Inzidenz über die Zeit

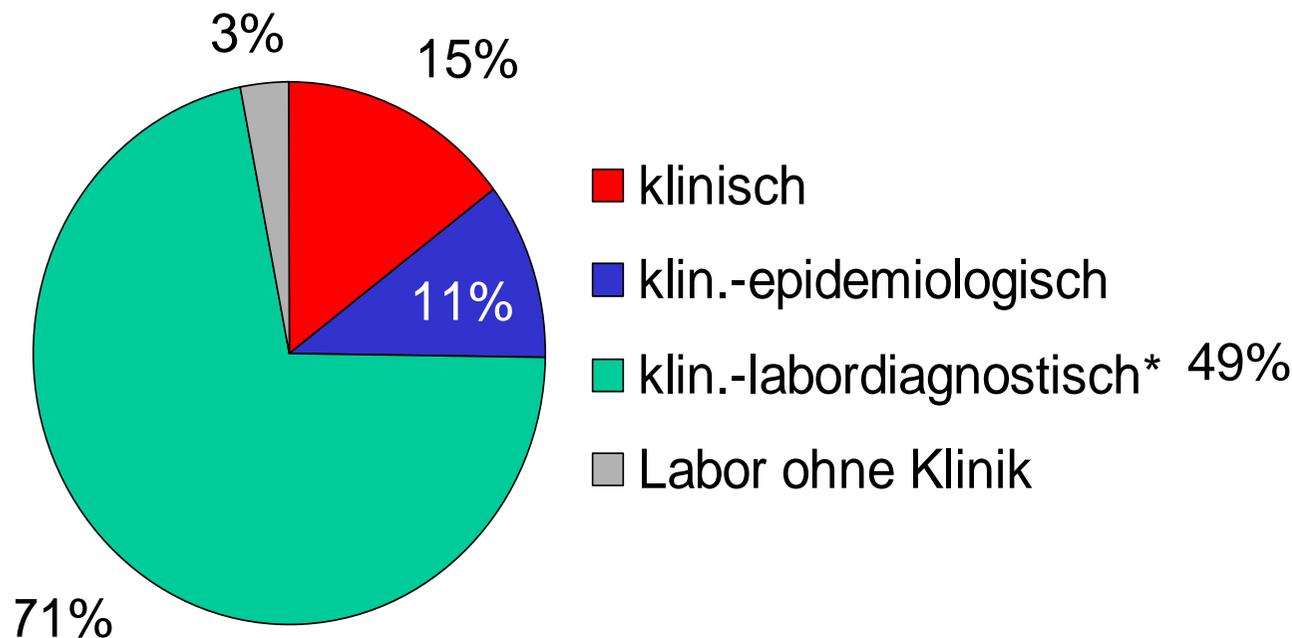
Alte und Neue Bundesländer



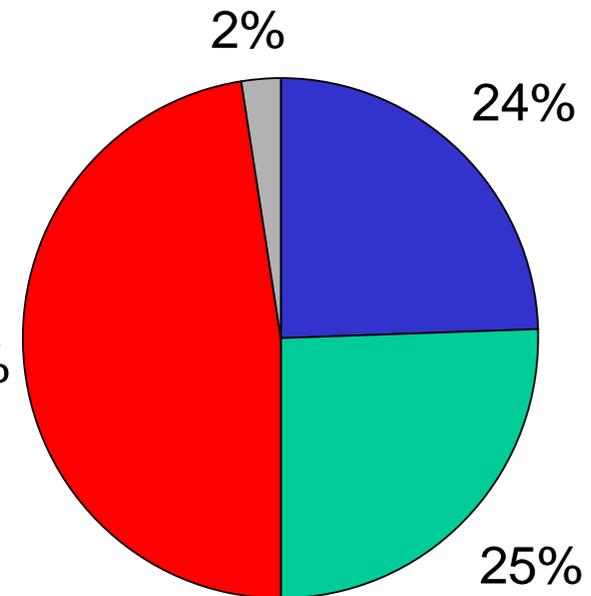
Übermittelte Masernfälle nach Kategorien der Falldefinition und nach Region, 2001-2004

Neue Bundesländer (n=198)

Alte Bundesländer (n=11678)



- klinisch
- klin.-epidemiologisch
- klin.-labordiagnostisch* 49%
- Labor ohne Klinik



7

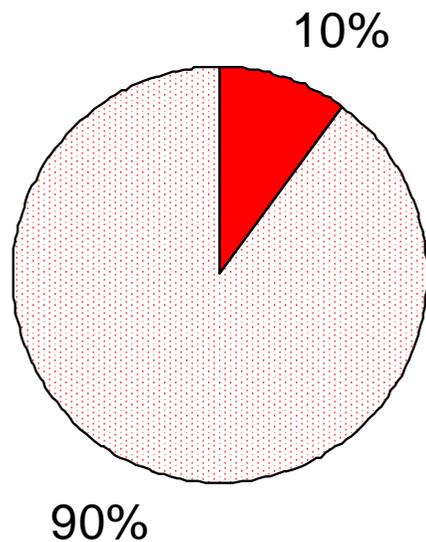
*Anzahl Laboruntersuchungen mit Masernausschluss unbekannt!

Aufgaben des GA zur Validierung der Meldungen

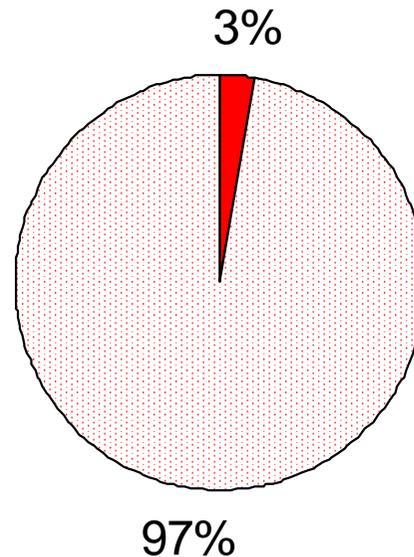
- Vollständigkeit/Plausibilität der Symptome/ Kriterien bei Fällen mit klinischem Masernverdacht sichern
- Bei jeder Arztmeldung sofort Rückfrage durch GA, ob Laboruntersuchung veranlasst wurde / noch werden kann
- Bei allen Labormeldungen ohne klinische Symptomatik prüfen:
 - Warum wurde Laboruntersuchung veranlasst ?
 - Von wem (einsendender Arzt)?
 - Was wurde wirklich getestet und befundet (IgM oder IgG)?
- wenn Laborbefund Masern ausschließt – Meldung streichen

Erfahrungen aus Ländern mit sehr niedriger Maserninzidenz

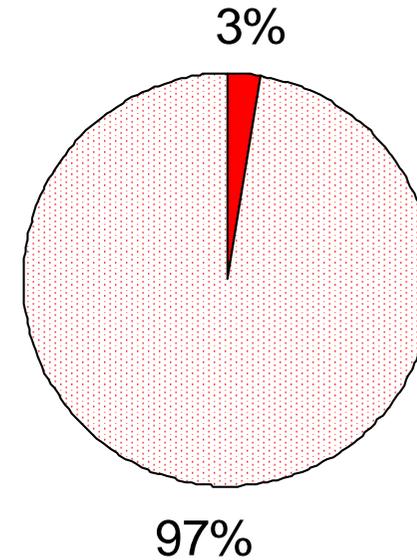
■ Masern □ andere exanthematische Erkrankungen



DDR 1985 - 90
untersuchte Fälle:
n = 7133



Finnland 1983 - 95
n = 2299



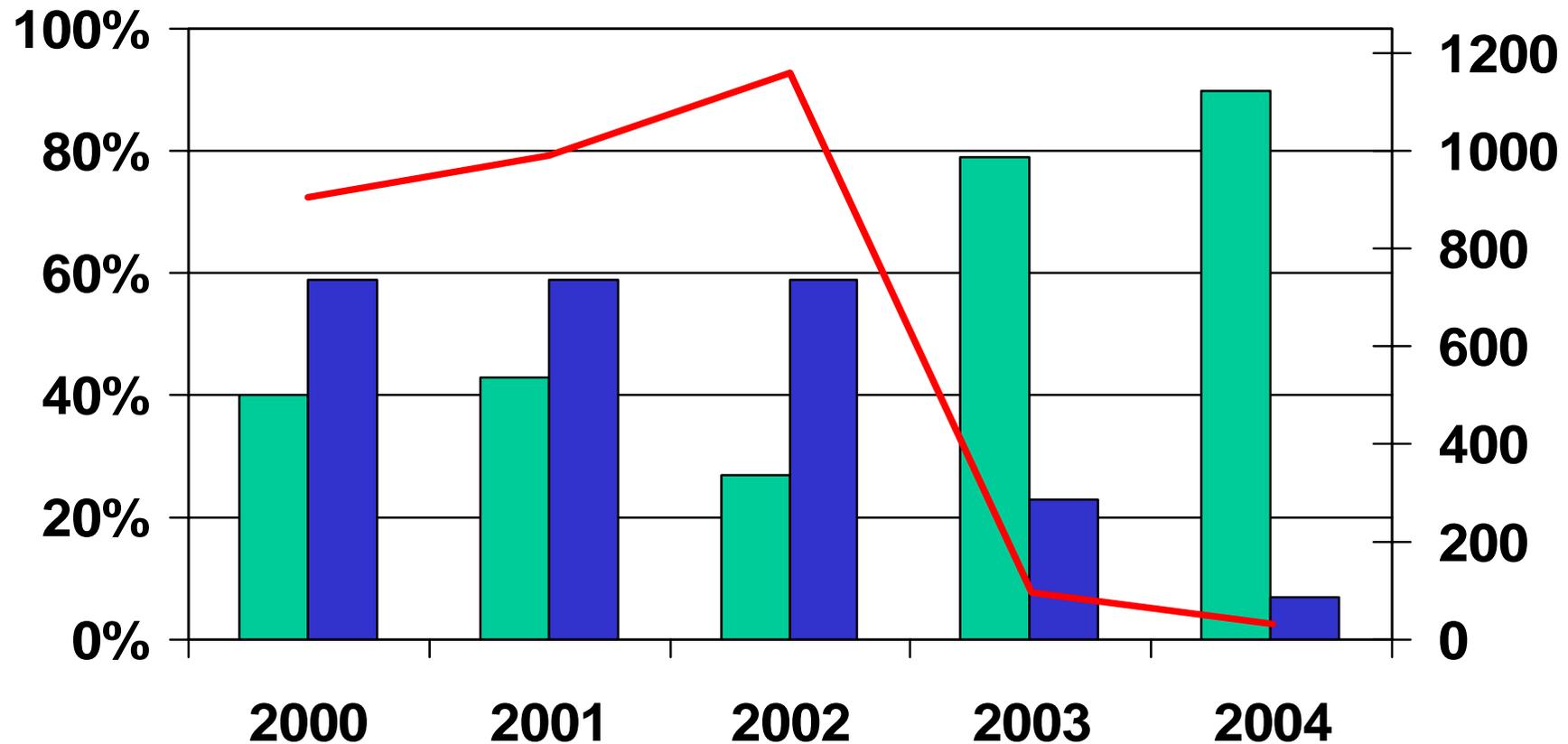
England + Wales 1995-2001
n = 19060

? Notwendigkeit der Validierung der klinischen Diagnose

Sentinel der AGM:

Untersuchungs- und Bestätigungsrate über die Zeit

■ Untersuchungsrate ■ Bestätigungsrate — Meldungen

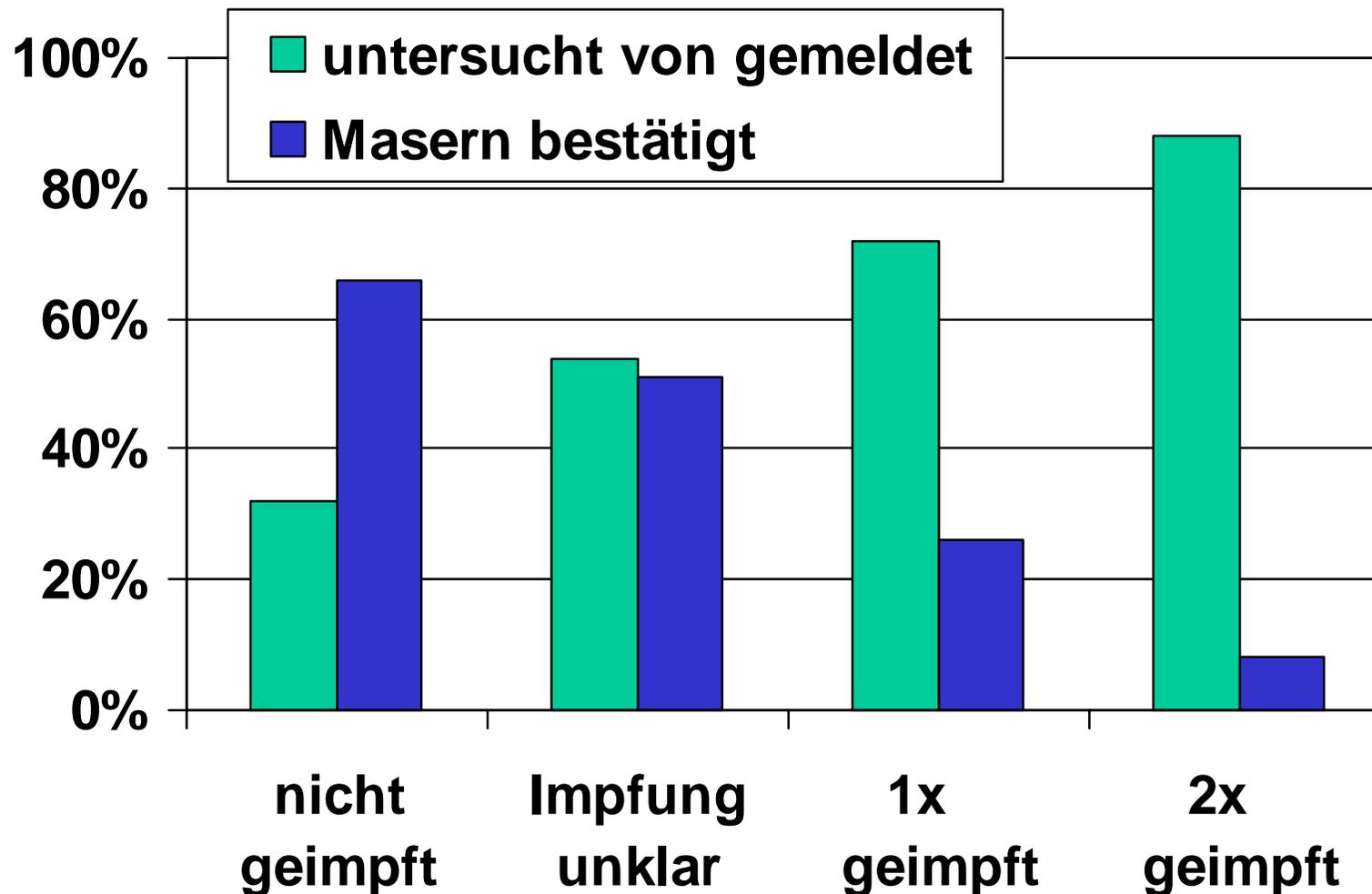


Inzidenz: >10 7,3 5,6 1 0,2
(Erkrankungen pro 100.000)



Sentinel der AGM:

Untersuchungs- und Bestätigungsraten nach Impfstatus

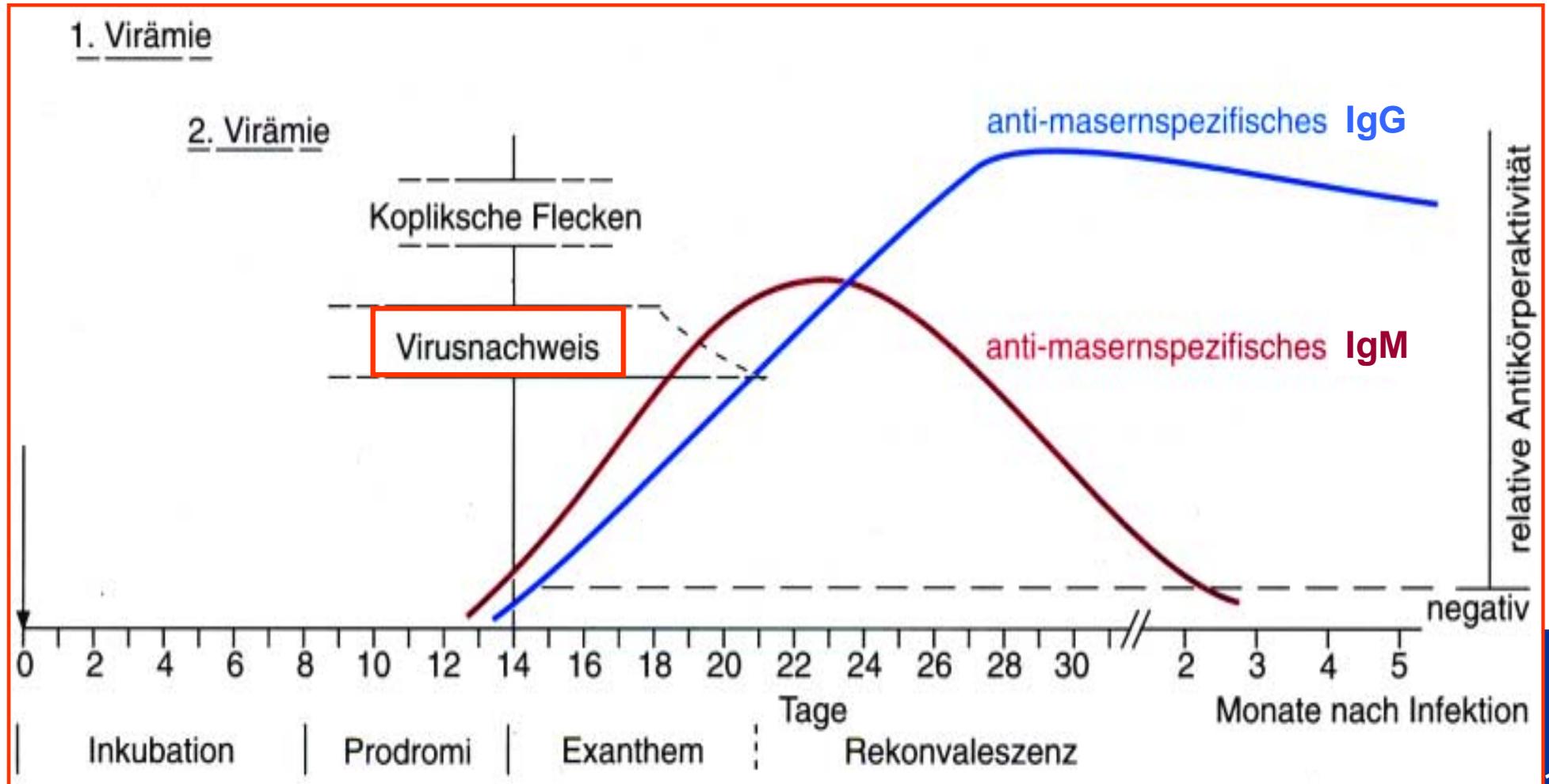


Validierung des klinischen Masernbefundes im Labor notwendig, weil:

- Zuverlässigkeit der klinischen Diagnose nimmt ab bei niedriger Inzidenz
- Anteil positiver Befunde von allen im Labor untersuchten Proben (Bestätigungsrate) gering bei niedriger Inzidenz und bei geimpften Patienten
- WHO – Surveillance-Kriterien:
80% der Fallmeldungen sollten durch Laborbefund validiert sein

→ Ziel: Laboruntersuchung bei jedem Fall mit klinischem Masernverdacht und insbes. bei geimpften Patienten veranlassen!

Verlauf und Diagnostik der Masernvirusinfektion



**Untersuchungs-
material:**

Abstrich aus
Rachen, Nase,
Konjunktiven -
Urin, Blutlymphozyten

Serum bzw. Serumpaar



Eingesetzte Methoden zum Nachweis von:

ANTIKÖRPERN
gegen Masernviren

Gesamtantikörper mit

- Komplementbindungsreakt. KBR
- Hämagglutinationshemmtest HHT
- Neutralisationstest NT • PNT

Masernvirusspezifisches IgM, IgA, IgG
mit

- Enzymimmunoassay EIA (ELISA)
- Immunfluoreszenztest IFT

Masern-**VIREN**

- **Virus-RNA-Nachweis** mit
PolyChainReaction PCR
- **Virusanzucht**
auf Zellkulturen

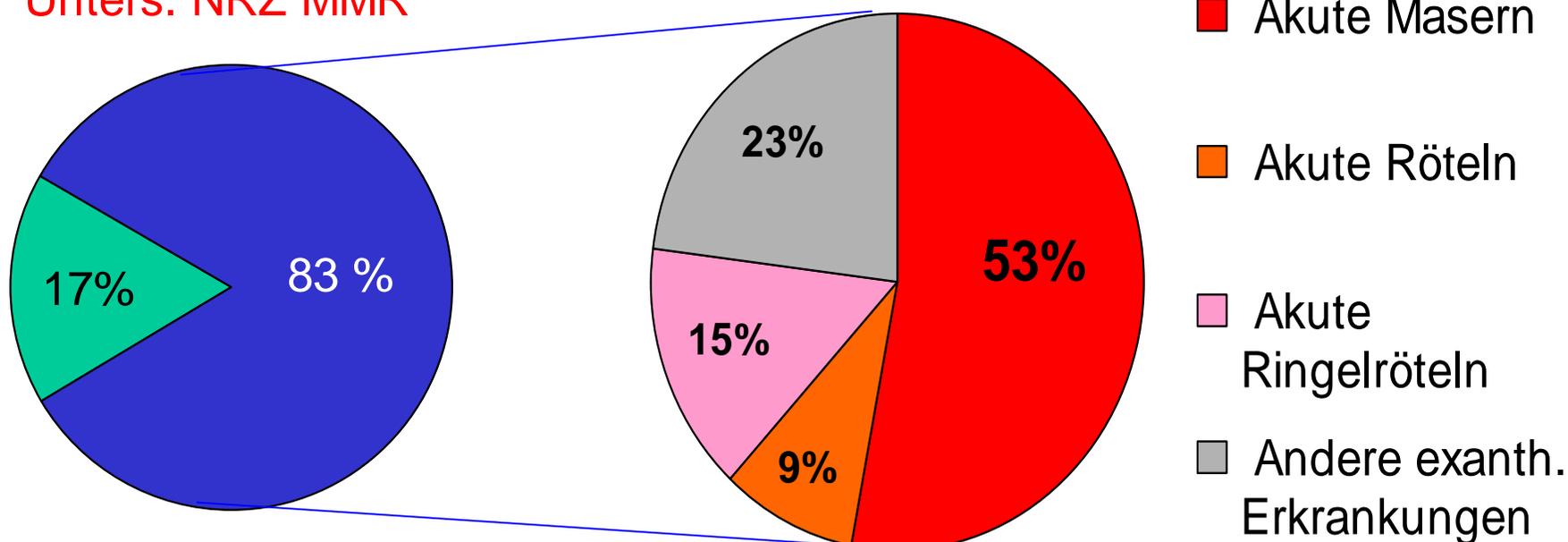
AGM - Summarische Ergebnisse des NRZ MMR

Okt. 1999 - Dez. 2003

Gemeldete Fälle gesamt n = 3225, untersucht n = 1200 (37%)

■ Unters. regionale Labors

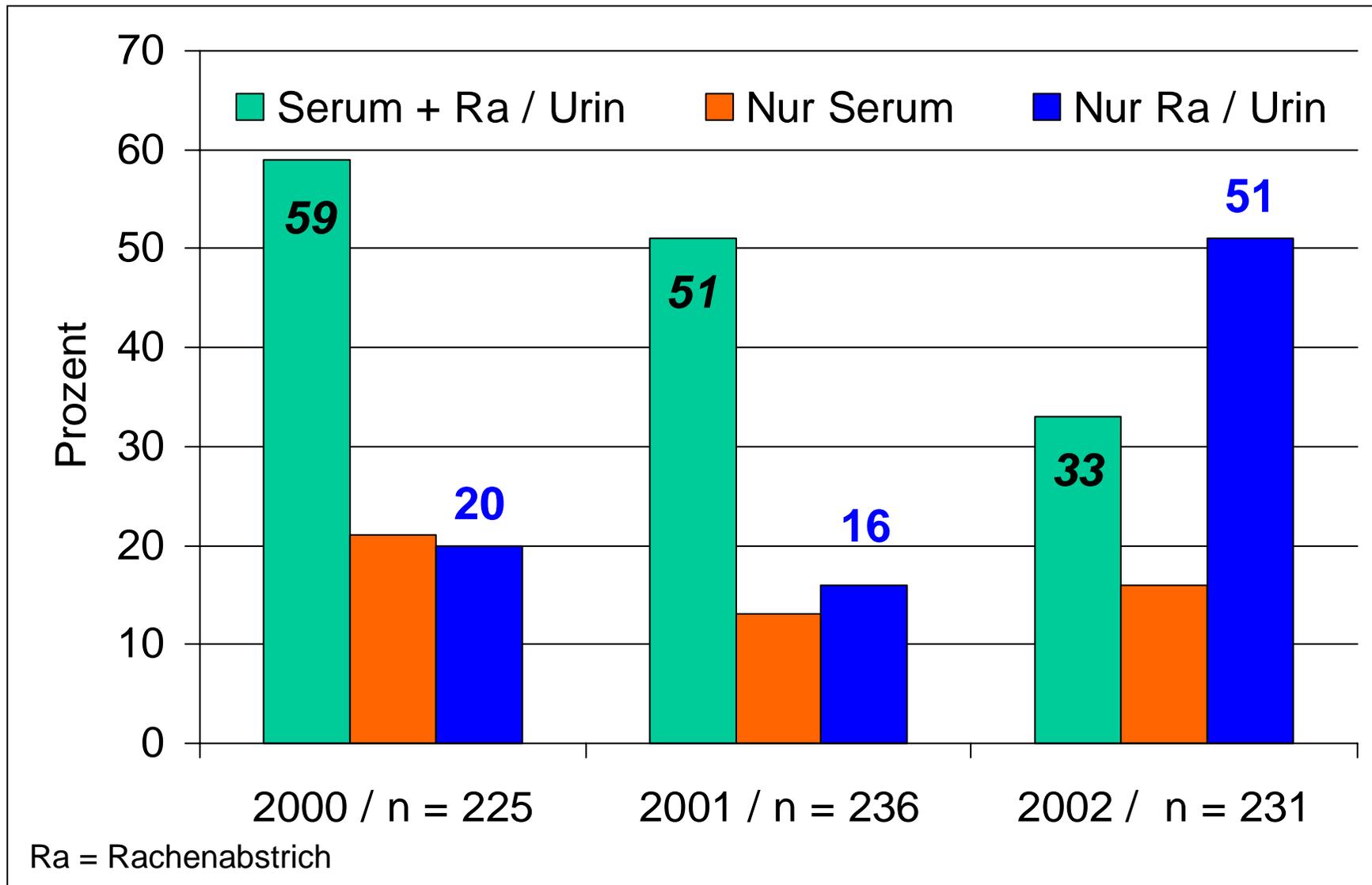
■ **Unters. NRZ MMR**



15

Methoden NRZ MMR: MV-spezifischer IgM / IgG Nachweis mit EIA
⇒ MV-RNA-Nachweis mit PCR ⇒ MV-Isolierung auf Zellen

AGM – Anteil an Probenarten eingesandt zum NRZ MMR



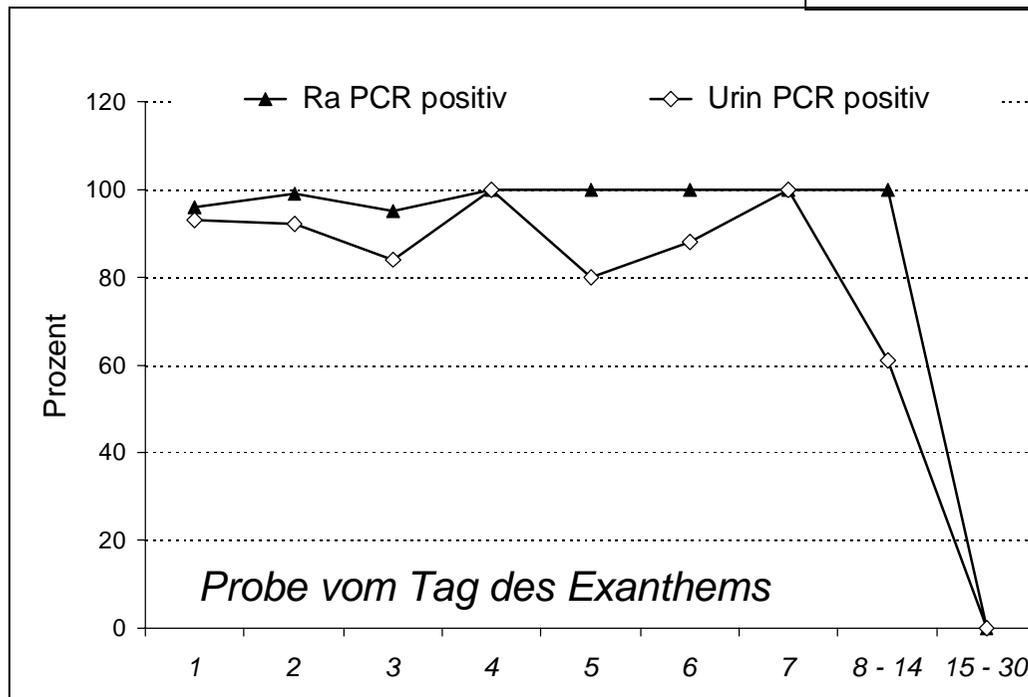
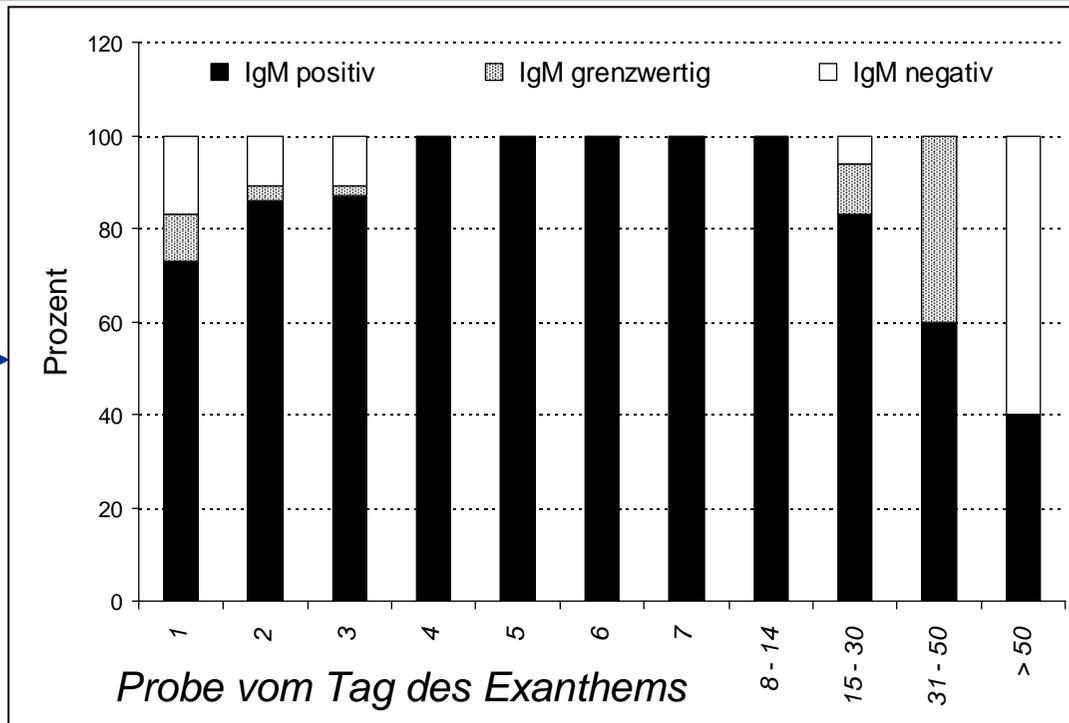
16

⇒ Ärzte bevorzugen Proben, die nicht-invasiv zu entnehmen sind

Anti-Masernvirus-IgM im Serum (n = 268)

vom Exanthembeginn
bis 2 Monate danach

? Ab 4. Tag alle Seren +



Masernvirus

in Rachenabstrich / Urin
(n = 280 / 179)

vom Exanthembeginn
bis 2 Wochen danach

? Bis 7. Tag Ra meist +



Nachweis der Masernvirusinfektion über Antikörper- und RNA-Nachweis

Vergleich der Ergebnisse
mit Proben vom gleichen Patienten, n = 490

	Anti-MV-IgM positiv (+)	Anti-MV-IgM negativ (Ø)
RT-PCR +	191 (39%)	28 (6%)
RT-PCR Ø	11 (2%)	260 (53%)

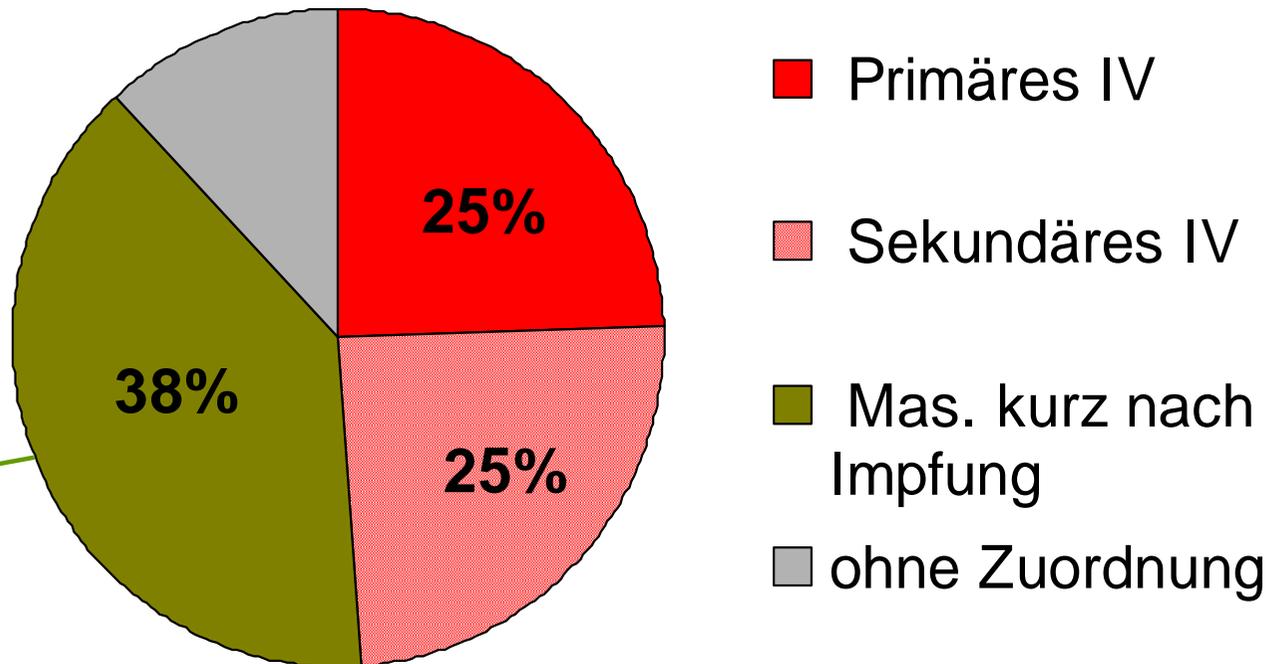
MV - Masernvirus

? Übereinstimmende Ergebnisse in 92% der Fälle

Laboruntersuchungen klären Impfversagen

AGM - im NRZ MMR untersuchte Patienten n = 999

⇒ davon Geimpfte n = 247 (25%) ⇒ davon **Masern bestätigt** n = 49 (20%)



19 Masernfälle kurz nach Impfung - 16x MV-PCR +,

15x Genotyp D7, D5 ⇒ **Wildvirusinfektion**

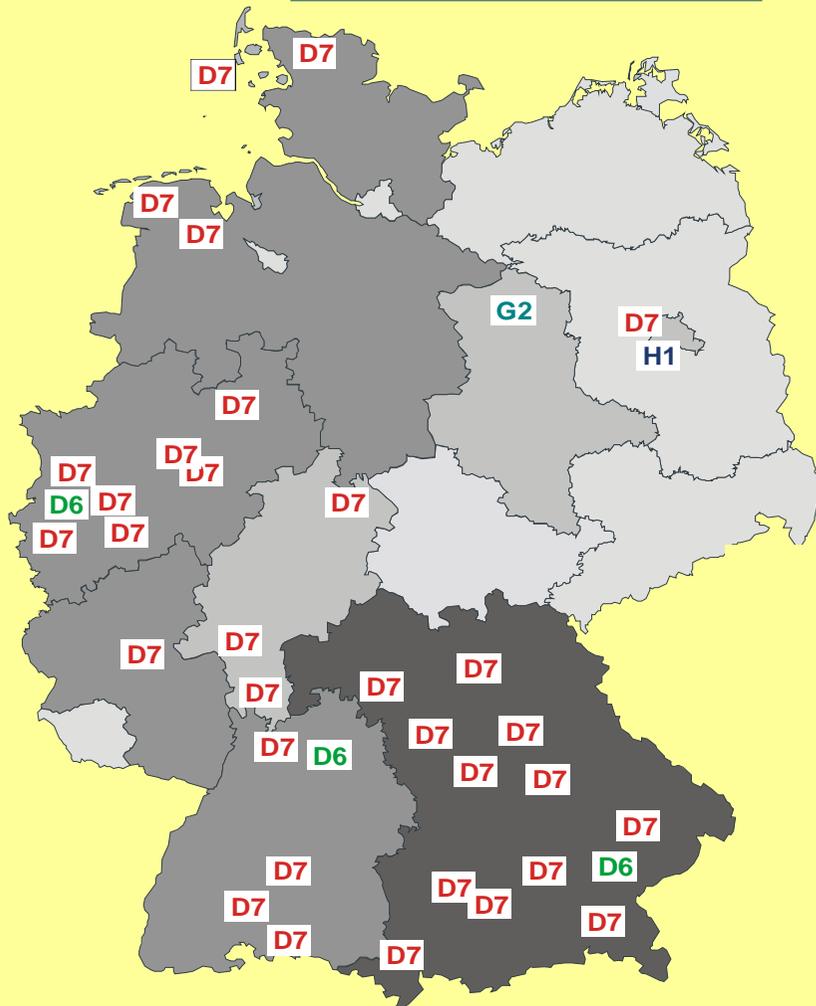
1x Genotyp A ⇒ **Impfmasern**

19

Tischer A et al (2003) J Clin Virol 27

Genotypisierung der in Deutschland zirkulierenden Masernviren

01/2001 - 12/2001



Measles incidence: cases /100 000 inhab. per year in 2001/2002 (national reported):

10 - 16 4 - 8 1 - 3 < 1

Jahr	99/00	2001
Region	ABL / NBL	ABL / NBL
Incid.	>15 / <1	8,7 / 0,7
MV Genotypes		
C2	47 /	
D6	13 / 3	15 /
D7	35 / 6	141 / 1
B3	/ 2	
D4	/ 1	
D5		
G2		/ 1
H1		/ 1

- Endemische Genotypen: D7 ersetzte C2, D6
- Importierte Gt. in Region mit niedriger Inzidenz

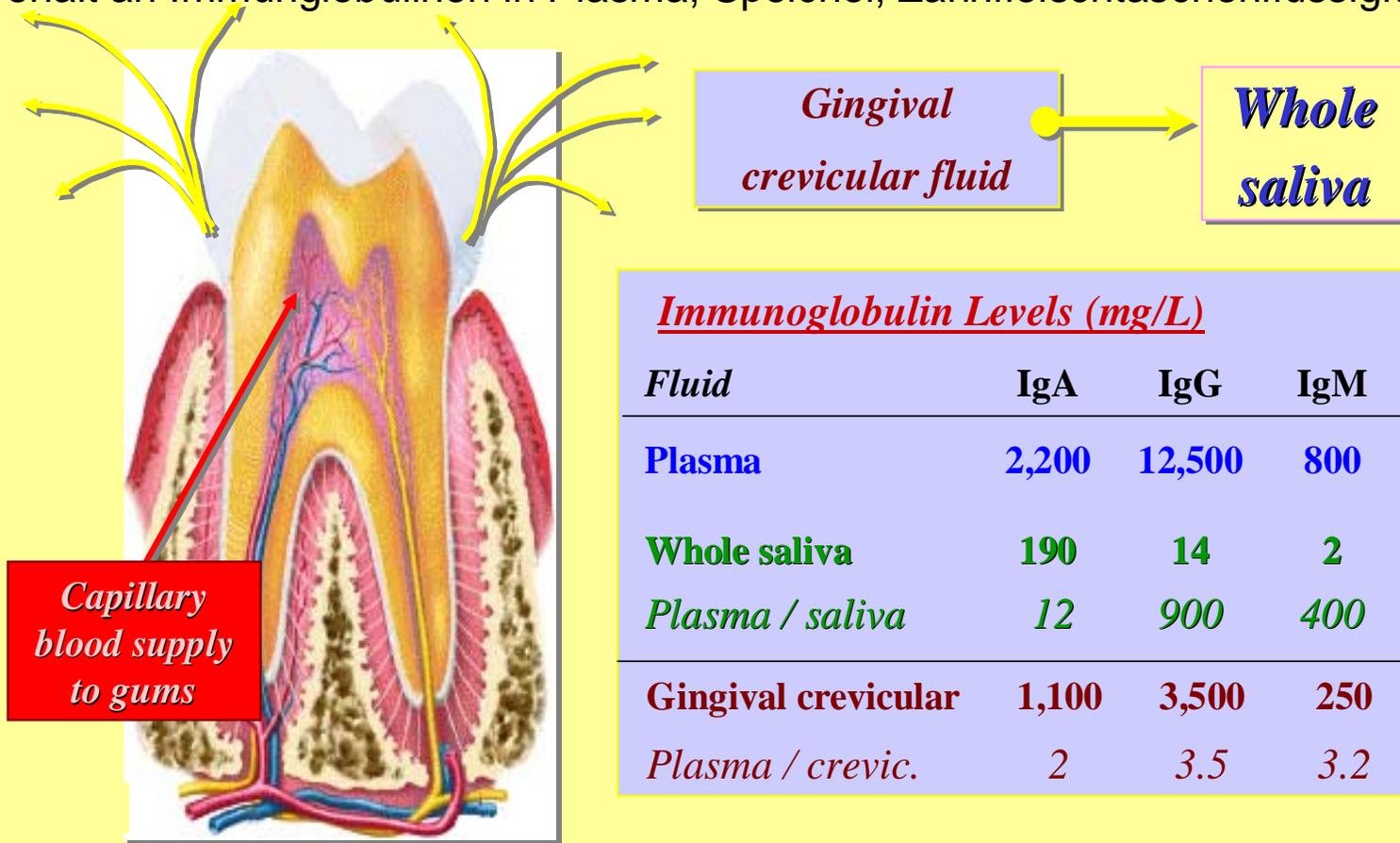


Maserndiagnostik aus "oral fluid"

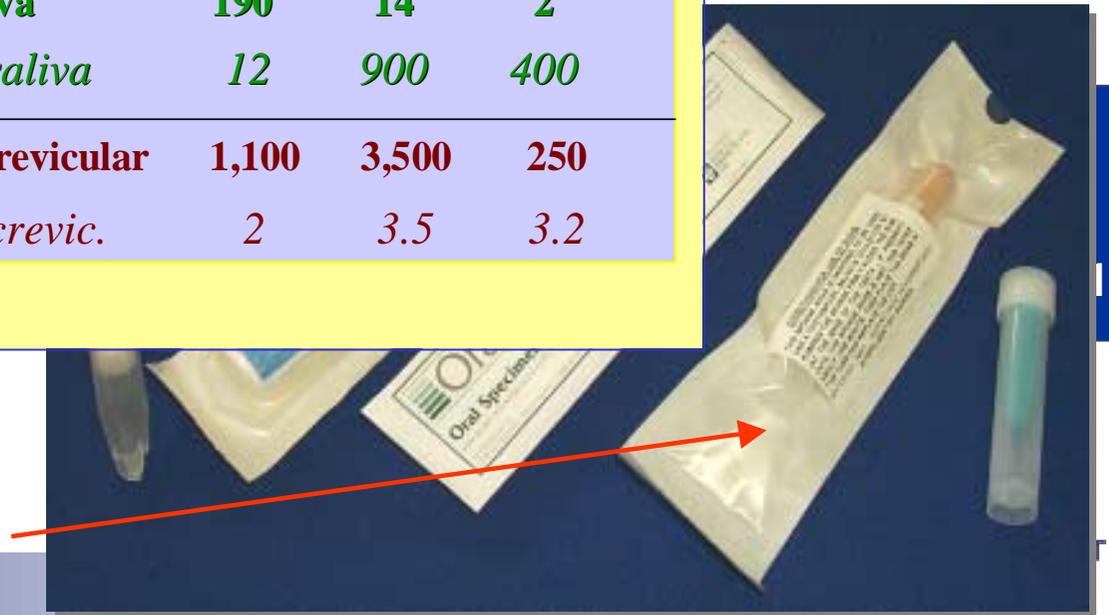
Vorteile: - nicht invasive Probenentnahme

- Nachweis von Virus und Antikörpern aus der gleichen Probe

Gehalt an Immunglobulinen in Plasma, Speichel, Zahnfleischtaschenflüssigkeit



Probenentnahme mit „Oracol“
Schwämmchen am Stiel & Röhrchen



Bitte um Mitarbeit an Ärzte und Gesundheitsämter

Förderung der Labordiagnostik bei Masern

? Bei allen sporadischen Masernverdachtsfällen

% Bei allen Verdachtsfällen von Geimpften

? ? ? **Laboruntersuchung veranlassen**

Nachweis von zirkulierenden Masernviren im NRZ MMR
& Einführung von „oral fluid“ für die Masern – Diagnostik

Entnahmesets für Rachenabstrich, Urin, oral fluid werden zugesandt,
Anforderungen an: NRZ MMR am RKI, Nordufer 20, 13353 Berlin
Dr. A. Tischer (+49 30 4547 2516), Dr. S. Santibanez (-2308),
Dr. A. Mankertz (-2594)

Die Untersuchungen und Befund-Zustellung erfolgen kostenlos !

Unser Dank gilt:

- allen Ärzten und Laboratorien, die der Masern-Meldepflicht nachkommen
- allen am Sentinel beteiligten Ärzten
- den Mitarbeitern in den GÄ
- den Mitarbeitern in den Landesstellen
- dem Survnet-Team des RKI
- dem Team des NRZ MMR am RKI