



Für den Inhalt verantwortlich:
Prof. Dr. J. Aberle, Prof. Dr. St. Aberle,
Prof. Dr. E. Puchhammer, Doz. Dr. M. Redlberger-Fritz,
Prof. Dr. L. Weseslindtner
Redaktion:
Dr. Eva Geringer
Zentrum f. Virologie d. Med. Universität Wien
1090 Wien, Kinderspitalgasse 15
Tel. +43 1 40160-65500 Fax: +43 1 40160-965599
e-mail: virologie@meduniwien.ac.at
homepage: www.virologie.meduniwien.ac.at

Die Labordiagnostik der Masern ist anspruchsvoll

Lukas Weseslindtner

Wie wir bereits in der letzten Ausgabe der Virusepidemiologischen Information berichtet haben, kam es in den vergangenen Wochen in der Steiermark zu einem großen Masernausbruch. Derzeit halten wir bei 108 bestätigten Fällen (Stand: 11. April 2023; Quelle: Institut für Surveillance & Infektionsepidemiologie der Österreichischen Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit).

Unser Zentrum fungiert als Nationale Referenzzentrale für Masern und erfüllt im Rahmen der Ausbruchsbekämpfung drei wichtigen Aufgaben:

Die an unserem Zentrum durchgeführte Genotypisierung liefert wichtige Informationen für die epidemiologische Nachverfolgung. So kann festgestellt werden, aus welchen Ländern Masernviren nach Österreich eingeschleppt werden. Der Genotyp des aktuellen Ausbruches (D8-5963) wurde zum Beispiel zu Jahresbeginn in Indien, Kasachstan und der Russischen Föderation nachgewiesen (und wurde auch nach Frankreich eingeschleppt). Sofern in Österreich dann mehrere Masernviren gleichzeitig auftauchen, erlaubt die Genotypisierung eine Zuordnung, zu welcher Transmissionskette diese Viren gehören. So konnte mittels Genotypisierung dieses Jahr bereits bewiesen werden, dass ein Masernfall im Februar unabhängig vom restlichen Ausbruch eingeschleppt worden war (siehe VEI 06/23).

Die genetische Analyse mittels der an unserem Zentrum durchgeführten PCR ermöglicht eine sichere Unterscheidung zwischen Infektionen mit dem Wild-

und Impfvirus. Dies ist wichtig, wenn Personen nach Kontakt mit einem infizierten Indexpatienten geimpft werden und in der Folge einschlägige Symptome entwickeln. Dann muss nämlich geklärt werden, ob diese Symptome die harmlose Nebenwirkung der erfolgreichen Impfung sind (Impfmasern) oder die Folge der Wildvirusinfektion, die durch die Impfung nicht verhindert werden konnte (wenn diese z.B. nicht innerhalb von 72 Stunden postexpositionell verabreicht wurde).

An unserem Zentrum werden klinische Verdachtsfälle unter Verwendung der kompletten Palette der labordiagnostischen Methodik verifiziert oder verworfen („discarded“). Dazu werden alle Proben, die unser Zentrum erreichen, nicht nur mittels PCR analysiert, sondern auch, sofern es sich um Serumproben handelt, mit mehreren Antikörpertests (IgM, IgG und ggf. Aviditäts- und Neutralisationstests).

Diese umfassende Analyse erlaubt neben einer hochsensitiven Fallabklärung eine Evaluierung, welche Aussagekraft bestimmte Tests bei der Labordiagnose der Masern besitzen (insbesondere auf Basis von Untersuchungsergebnissen des aktuellen Ausbruchs).

Grundsätzlich ist das Masernvirus in unterschiedlichen Zelltypen des Körpers vermehrungsfähig, z.B. in verschiedenen Immun- und Epithelzellen, sowie in Zellen des zentralen Nervensystems. Nach der Infektion kommt es daher zur Virusstreuung ins lymphatische Gewebe und anschließend zur Virusreplikation in verschiedenen Organen (z.B. im oberen und unteren Respirationstrakt, im Darm und in der Harnblase). Durch diese starke Virusvermehrung kann Masern Virus RNA typischerweise schon beim ersten Auftreten der Prodromi (Fieber, Husten, Schnupfen, Konjunktivitis) im Sputum, Rachenabstrich oder Harn mittels PCR nachgewiesen werden. Da es durch die massive Virusreplikation auch zur Virämie kommt, eignet sich Serum als weiteres Untersuchungsmaterial für die PCR. Im Gegensatz dazu steigen IgM Antikörper, die im Rahmen der Primärinfektion erst von naiven B-Zellen gebildet werden müssen, nur langsam an.

Die Testergebnisse des laufenden Ausbruches zeigen diesbezüglich wieder einmal, dass die Sensitivität der Maserndiagnostik bei alleiniger Verwendung von IgM Antikörpertests limitiert ist. So liegt die Sensitivität von IgM-Antikörpertests zum Zeitpunkt des ersten Auftretens des makulopapulösen Exanthems nur bei ca. 80%! Diese Ergebnisse decken sich mit einer von uns durchgeführten Studie (Semmler G er al., J Clin Microbiol 2021, 59: e02047-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02047-20>) und untermauern, wie wichtig die zusätzliche PCR-Untersuchung ist.

Besonders gilt die eingeschränkte Sensitivität von IgM Antikörpertests für Impfdurchbrüche, also Reinfektionen mit dem Wildvirus nach vorheriger Impfung. Solche Durchbrüche kommen nach einer einmaligen Masernimpfung häufiger vor, als nach Gabe von zwei Impfdosen. Dabei kommt es durch die Impfung zwar zur Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses, aber nicht zu einer vollständigen (sterilisierenden) Immunität. Durchbricht das Wildvirus die partielle Immunität, entwickelt die infizierte Person häufig nur milde Symptome, und die bereits vorhandenen B-Gedächtniszellen werden „geboostert“. Dies führt zum raschen Anstieg der IgG Antikörper auf ein hohes Konzentrationsniveau (d.h. schon kurz nach der Infektion können im Neutralisationstest hohe Titer von neutralisierenden Antikörpern nachgewiesen werden). Die IgG Antikörper weisen dabei eine hohe Avidität (Bindungsstärke) auf.

Da bei einem Impfdurchbruch mit seiner schnelleren Immunantwort weniger naive B-Zellen mit dem Virus in Kontakt kommen, ist die Konzentration der IgM Antikörper niedriger als bei der Primärinfektion. Dadurch kommt es bei der Testung auf IgM Antikörper häufiger zu negativen Ergebnissen, wie auch unsere Studie zeigt.

Zusammenfassend zeigt dies, dass die alleinige Verwendung von IgM Antikörpertests als First-Line-Diagnostik akzeptabel sein mag, wenn epidemiologisch verknüpfte Fälle abgeklärt werden (wenn es bei einer Person nach einem gesicherten Masernkontakt zur typischen Symptomatik kommt). Die

endgültige Labordiagnose der Masern sollte allerdings auf der kombinierten Durchführung von PCR und Antikörpertests in einem spezialisierten Labor beruhen. Besonders gilt dies, wenn eine erste IgM-Testung bei einem klinischen Masernverdachtsfall negativ ausfällt.

Nur zur Erinnerung: Die vollständige Labortestung an unserem Zentrum erfolgt bei Erfüllung der Kriterien der klinischen Falldefinition (makulopapulöses Exanthem + Fieber + Husten oder Schnupfen oder Konjunktivitis) kostenlos.

Abschließend möchten wir uns noch bei allen Einrichtungen und Laboren herzlich bedanken, die diagnostische Proben an die Referenzzentrale weitergeleitet haben.