Maserndiagnostik – die Rolle der Polymerase Kettenreaktion (PCR)

Paolo Paioni und Christoph Berger, Abteilung für Infektiologie und Spitalhygiene, Universitäts-Kinderspital Zürich

Einführung

Die Schweiz hat sich gemeinsam mit anderen Mitgliedstaaten der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zum Ziel gesetzt, Europa bis 2015 von Masern zu befreien. Ansteckungen sollen in erster Linie durch genügend hohe Impfraten aber auch durch Früherkennung einzelner Masernfälle verhindert werden. Damit die Schweiz masernfrei wird, müssen 95% der Bevölkerung gegen die Krankheit immun sein. Dieses Ziel wurde trotz steigender Durchimpfung bisher nicht erreicht. Zwischen 2011 und 2014 betrug die durchschnittliche Maserndurchimpfungsrate mit 2 Dosen bei Kindern im Alter von 2 Jahren in der Schweiz 86%[1]. Mit 3 Fällen pro Million Einwohner erreichte die Inzidenzrate von Masern 2014 den tiefsten Stand seit Einführung des Meldeobligatoriums für die Krankheit im Jahr 1999[2]. Trotz der stark gesunkenen Inzidenz sind in der Schweiz weiterhin sporadische Fälle zu verzeichnen und sind auch weiterhin zu erwarten, solange nach Schätzung des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) > 1 Million Masern-Impfdosen notwendig wären, um die Impflücken in der Schweiz zu schliessen[3]. Die Früherkennung dieser Fälle ist von zentraler Bedeutung zur Verhinderung von weiteren Übertragungen. Infolge des Rückganges der Maserninzidenz und der somit abnehmenden klinischen Erfahrung der Ärzte mit der Krankheit ist der positive prädiktive Wert einer klinischen Maserndiagnose *(siehe Box: Definition Masernverdachtsfall)* deutlich gesunken[4]. Es besteht somit die Notwendigkeit, alle klinischen Verdachtsfälle ohne epidemiologischen Link zu einem Labor bestätigten Fall so rasch wie möglich durch eine Laboranalyse zu bestätigen. Das Zeitintervall zur Bestätigung eines Verdachtsfalles sollte unbedingt nicht mehr als 72 Stunden betragen. Denn innerhalb dieser Frist kann die post-expositionelle Masernimpfung exponierter ungeimpfter Personen älter als 6 Monate die Übertragung von Masern verhindern[5]. Zusätzlich ist auf Grund der Dauer der Kontagiösität bis 4 Tage nach Beginn des Exanthems eine Bestätigung der Diagnose nach mehr als 72 Stunden weder für die individuelle Betreuung und noch für die Kontrolle eines Ausbruchs sehr nützlich.

Definition eines Masernverdachtsfalles gemäss BAG[5]
Trias: Fieber UND makulopapulöses Exanthem UND Husten oder Rhinitis oder Konjunktivitis

Maserndiagnostik

Der Nachweis Masern-spezifischer IgM in Serum mittels eines immunenzymatischen Tests oder die quantitative Bestimmung von IgG zum Nachweis eines signifikanten Titeranstiegs zwischen Akut- und Rekonvaleszenzphase gelten als Methode der Wahl für die Bestätigung der klinischen Maserndiagnose[6), 7), 8)]. Die Serologie erfordert jedoch eine beim Kleinkind unter Umständen aufwändige venöse Blutentnahme und zeigt in den ersten 1–3 Tagen nach Beginn des Exanthems eine sehr begrenzte Sensitivität mit bis gut 30% falsch-negativen Resultaten[9), 10)]. Bei einem negativen Befund ist deshalb nach 10 bis 14 Tagen eine erneute Blutentnahme notwendig, um den Verlauf des IgG-Titers zu dokumentieren und somit die Diagnose stellen zu können.

Seit 2003 ist in der Schweiz der Nachweis der Masern-RNA in der Mundflüssigkeit oder im Rachenabstrich mittels Polymerase Kettenreaktion (PCR) möglich. Diese Methode ist nicht invasiv und zeigt eine Sensitivität von >80%–100%, insbesondere in den ersten 72 Stunden nach Exanthembeginn[11)]. Sie erlaubt somit die Bestätigung von Masernverdachtsfällen innerhalb einer für die Bekämpfung von Masernausbrüchen nützlichen Frist. Ein weiterer wichtiger Vorteil der molekulargenetischen Maserndiagnostik mittels PCR ist die Möglichkeit der Genotypisierung des so nachgewiesenen Virus. Die Genotypisierung ermöglicht weitere epidemiologische Abklärungen wie z.B. die Unterscheidung von importierten Fällen, die Identifikation der Transmissionskette und die Identifikation von Impfmasern zu veranlassen[12)]. Die Verbesserung der Masernüberwachung durch die Integration von epidemiologischen und laborbasierten Informationen ist eine der tragenden Strategien der WHO für die Beschleunigung der Maserneliminations[8)]. Die Genotypisierung zirkulierender Masernviren ist somit eine wertvolle Massnahme, um die Wirksamkeit von Maserneliminationskampagnen zu überprüfen[13)]. Aus diesen Gründen empfiehlt das BAG trotz höheren Kosten bei Verdachtsfällen den Nachweis von Masern RNA mittels PCR im Rachenabstrich oder aus der Mundflüssigkeit als Methode der ersten Wahl[14)].

Der Nachweis von Masern RNA mittels PCR kann in einem beliebigen Labor in der Schweiz, das diese Untersuchung anbietet, veranlasst werden. Die Kosten der Untersuchung betragen CHF 180.– und werden von der obligatorischen Krankenversicherung (abzüglich des Selbstbehaltes) übernommen. Für die nachträgliche Genotypisierung hat das BAG einen Vertrag mit dem Labor für Virologie des Genfer Universitätsspitals (HUG) und mit dem Labor Viollier abgeschlossen. Diese Verträge erlauben dem Kantonsarzt oder dem BAG bei Bedarf nachträglich und ohne zusätzliche Kosten für die Patienten oder die Krankenversicherung, die Durchführung der Genotypisierung zu veranlassen.

Schlussfolgerung

Der Nachweis von Masern RNA mittels PCR im Rachenabstrich oder aus der Mundflüssigkeit bei klinischem Masernverdacht ist eine nicht invasive Methode mit einer sehr hohen Sensitivität, insbesondere in den ersten 72 Stunden nach Exanthembeginn, und erlaubt zudem epidemiologische Untersuchungen bei Bedarf. Sie soll deshalb in der Schweiz, im Einklang mit den Zielen der nationalen Strategie zur Maserneliminations, als Methode der Wahl zur Bestätigung von klinischen Masernverdachtsfällen möglichst in den ersten 72 Stunden nach Exanthembeginn angewendet werden.

Referenzen

1) Bundesamt für Gesundheit. Durchimpfung von 2-, 8- und 16-jährigen Kindern in der Schweiz, 1999–2014. Bull BAG 2015; 28: 538–43.
2) www.stopmasern.ch.
3) Bundesamt für Gesundheit. Nachholimpfung gegen Masern 2014: ermutigende Resultate. Bull BAG 2015; 5: 75–79.
4) Lambert SB, Kelly HA, Andrews RM, Catton MC, Lynch PA, Leydon JA, Gercovich DK, Hogg GG, Morgan ML, Lester RA. Enhanced measles surveillance during an interepidemic period in Victoria. Med J August 2000; 172: 114–8.

5) Bundesamt für Gesundheit, Arbeitsgruppe Bekämpfung von Masernausbrüchen. Richtlinien zur Bekämpfung von Masern und Masernausbrüchen. Richtlinien und Empfehlungen. Bern: Bundesamt für Gesundheit, 2013.
6) Ratnam S, Tipples G, Head C, Fauvel M, Fearon M, Ward BJ. Performance of indirect immunoglobulin M (IgM) serology tests and IgM capture assays for laboratory diagnosis of measles. J Clin Microbiol 2000; 38: 99–104.
7) Bellini WJ and Helfand RF. The Challenges and Strategies for Laboratory Diagnosis of Measles in an International Setting. J Infect Dis. 2003; 187: S283–S290.
8) Featherstone DA, Rota PA, Icenogle J, Mulders MN, Jee Y, Ahmed H, de Filippis AM, Ramamurty N, Gavrilin E, Byabamazima C, Dosseh A, Xu W, Komase K, Tashiro M, Brown D, Bellini WJ, Strebel P. Expansion of the global measles and rubella laboratory network 2005–09. J Infect Dis. 2011; 204: S491–8.
9.) Helfand RF, Heath JL, Anderson LJ, Maes EF, Guris D, Bellini WJ. Diagnosis of measles with an IgM capture EIA: the optimal timing of specimen collection after rash onset. J Infect Dis 1997; 175: 195–9.
10) Robert Koch Institut. Ratgeber für Ärzte: Masern. Stand vom 03.09.2010. www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Masern.html?nn=2374512.
11) Measles and rubella laboratory network: 2007 meeting on use of alternative sampling techniques for surveillance. Wkly Epidemiol Rec 2008; 83: 229–32.
12) Santibanez S, Prosenc K, Lohr D, Pfaff G, Jordan Markocic O, Mankertz A. Measles virus spread initiated at international mass gatherings in Europe, 2011. Euro Surveill. 2014; 19.
13) Rota P, Featherstone D, Bellini W. Molecular epidemiology of measles virus. Curr Top Microbiol Immunol. 2009; 330: 129–50.
14) Bundesamt für Gesundheit. Verbesserte Masernüberwachung: Neue zuverlässige nicht invasive Tests. BAG Bull. 2004; 22: 362–6.

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Christoph Berger
Abteilung für Infektiologie und Spitalhygiene
Universitäts-Kinderspital Zürich
Steinweisstrasse 75
8032 Zürich
christoph.berger@kispi.uzh.ch