

Anhaltender Mumpsausbruch in Nordbayern seit Juli 2010

Seit Einführung der Impfung ist die Anzahl der Infektionen mit dem Mumpsvirus weltweit rückläufig. Für Deutschland liegen genaue Zahlen aufgrund der fehlenden Meldepflicht nicht vor, was die Identifikation eines Mumpsausbruchs erschwert. Im Zeitraum von Juli bis Dezember 2010 traten in Nordbayern mindestens 208 Mumpsfälle auf, die durch Virusnachweis per PCR oder den Nachweis von IgM-Antikörpern labor diagnostisch bestätigt wurden. Tatsächlich dürfte die Zahl erkrankter Personen aber höher sein. Wie bereits bei Ausbrüchen in anderen Ländern beobachtet, scheinen auch Patienten mit vollständigem Impfschutz betroffen gewesen zu sein. In den Fällen, in denen eine Mumpsvirus-Genotypisierung möglich war, wurde der Genotyp G nachgewiesen.

Die meisten Infektionen traten in Regensburg und Umgebung auf; neben einer allgemeinen Ausbreitung in Nordbayern gibt es derzeit einen weiteren Fokus in den östlich von Nürnberg gelegenen Städten Sulzbach-Rosenberg und Amberg, sodass ein Übergreifen auf den Großraum Nürnberg zu befürchten ist. Wir möchten mit diesem Artikel auf den grassierenden Mumpsausbruch aufmerksam machen. Der Impfschutz bei suszeptiblen Personen sollte entsprechend den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) vervollständigt werden. Außerdem sollten zusätzliche Impfmaßnahmen erwogen werden, da Mumps-Ausbrüche in anderen Ländern mit dieser Maßnahme eingedämmt werden konnten. Um die Frage möglicher Impfdurchbrüche zu bearbeiten, bitten wir um Probeneinsendung an das Nationale Referenzzentrum für Masern, Mumps, Röteln; Robert Koch-Institut, Berlin (NRZ MMR, RKI).

Mumps (Parotitis epidemica) wird vom Mumpsvirus ausgelöst und gehört zu den so genannten Kinderkrankheiten. Die weltweite Inzidenz ist seit Einführung der Impfung rückläufig. Bei etwa einem Drittel der Infizierten verläuft die Erkrankung weitgehend inapparent. Häufig treten uncharakteristische Symptome eines grippalen Infektes auf, typisch ist hingegen

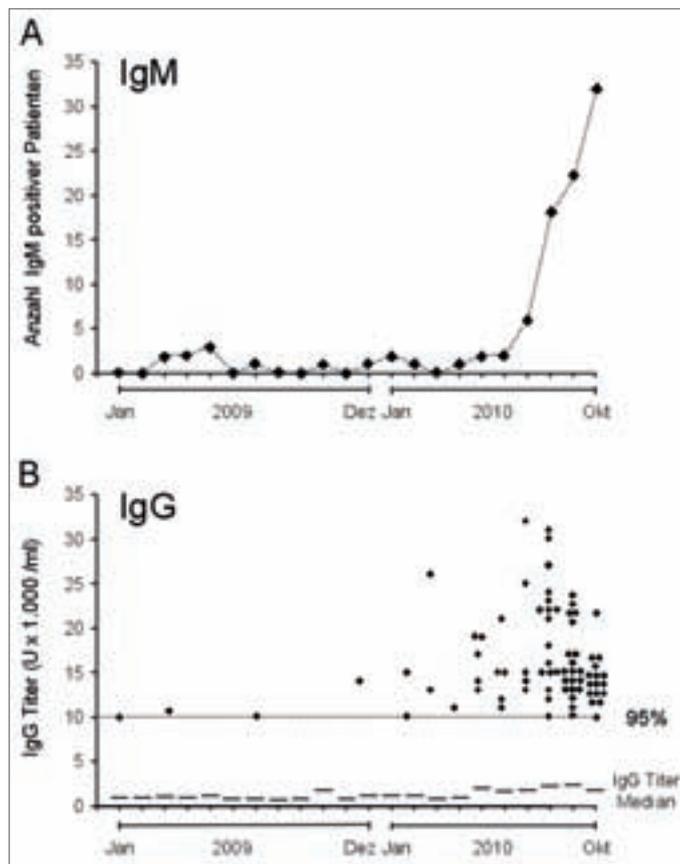


Abbildung 1 A und B: Serologische Ergebnisse von Mumpsantikörper-Untersuchungen pro Monat im Zeitraum von Januar 2009 bis Oktober 2010 in Nordbayern. Verwendet wurden die Enzygnost ELISA Testsysteme (anti-parotitis-virus/IgM und anti-parotitis-virus/IgG, Siemens Healthcare Diagnostics Products, Marburg, Germany).

A) Anzahl IgM-Antikörper positiver Patienten pro Monat.

B) Titerhöhe der IgG-Antikörperbestimmungen ab der 95. Perzentile von 10.000 U/ml. Die 95. Perzentile der Untersuchungen, deren Titer weniger als 10.000 U/ml betragen, sind der Übersichtlichkeit wegen nicht dargestellt. Eine Zusammenfassung der monatlichen IgG-Resultate liefert der jeweilige Median.

die ein- oder zweiseitige, meist schmerzhafte Schwellung der Parotis. In der Regel ist die Erkrankung selbst limitierend. Schwere Verläufe können mit Komplikationen wie Mumpsorchitis und Mumpsmeningitis mit Neuritiden einhergehen und bleibende Schäden wie Sterilität und Taubheit hervorrufen. Die Ansteckung erfolgt als Tröpfcheninfektion über die Mundschleimhaut, die Kontagiosität ist hoch. Die laborgestützte Diagnose einer Mumpserkrankung erfolgt in der Regel über den Nachweis Mumps-spezifischer IgM-Antikörper oder des Mumpsvirusgenoms in einer PCR-Reaktion, seltener über den IgG-Titeranstieg.

Die STIKO empfiehlt die zweimalige Impfung von Kleinkindern gegen Mumps im Alter von

elf bis 14 sowie 15 bis 23 Monaten mit dem Masern-Mumps-Röteln- (MMR) oder dem Masern-Mumps-Röteln-Varizella- (MMRV) Impfstoff als Standardimpfung. Seit 2010 wird die MMR-Impfung auch für alle nach 1970 geborenen Erwachsenen mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit empfohlen.

Mumps ist in Deutschland nur in den neuen Bundesländern meldepflichtig, wo für 2010 157 Fälle gemeldet wurden (Stand 29. Dezember 2010). Über die Häufigkeit und den Verlauf von Mumpserkrankungen ist insbesondere in den alten Bundesländern, die eine schlechtere Durchimpfungsrate aufweisen, nur wenig bekannt. Zwar gibt es anekdotische Meldungen

über das Auftreten von Mumpserkrankungen in Deutschland, systematisch aufgearbeitet wurden diese Ereignisse bislang aber selten. In den vergangenen Jahren wurden Mumpsausbrüche in mehreren europäischen Ländern sowie in Nordamerika gesehen, die teilweise auch Geimpfte betrafen [1 bis 12].

Demzufolge muss auf andere Indikatoren ausgewichen werden, um einen Mumpsausbruch zu erkennen. Im August 2010 fielen im Synlab-Labor Weiden bei der ärztlichen Validation von Laborbefunden mehrere Nachweise von Mumps-spezifischen IgM-Antikörpern auf. Da diese Häufung aus oben genannten Gründen ungewöhnlich war, wurden die Resultate der Mumps-Antikörperbestimmungen, die im Zeitraum von Januar 2009 bis Oktober 2010 mittels eines kommerziellen Testsystems ermittelt wurden [4], systematisch ausgewertet. Die Stadt Weiden liegt im Norden des Regierungsbezirkes Oberpfalz im Nordosten Bayerns. Zusammen mit den Laborstandorten Regensburg und Nürnberg versorgt das Weidener Labor mehr als 40 Kliniken und 2.000 niedergelassene Ärzte mit Labordiagnostik in Nordbayern und kann somit einen guten Überblick über den regionalen „Status quo“ liefern [13]. Im Zeitraum von Januar 2009 bis Oktober 2010 wurden 4.824 Proben auf das Vorliegen von IgG-Antikörpern untersucht und 1.248 Untersuchungen auf IgM-Antikörper durchgeführt. Wie aus Abbildung 1 A hervorgeht, wurden im Untersuchungszeitraum von Januar 2009 bis Juni 2010 lediglich bei insgesamt 18 Patienten spezifische IgM-Antikörper nachgewiesen (Median pro Monat $n = 1$). Ab Juli 2010 stieg die Zahl der IgM-positiven Patienten kontinuierlich an, allein im Oktober 2010 wiesen 32 Patienten IgM-Antikörper auf.

Um eine Zuordnung eines Ausbruchs zu laufenden Transmissionsketten zu erhalten, wurde eine Genotypisierung des Mumpsvirus vorgenommen. Dafür wurde eine PCR durchgeführt, ein Teilbereich des viralen Genoms sequenziert und anschließend eine phylogenetische Analyse durchgeführt. Bislang sind insgesamt zwölf verschiedene Genotypen des Mumpsvi-

rus beschrieben worden [14, 15], wobei in den westlichen Industrieländern aktuelle Ausbrüche insbesondere vom Genotyp G hervorgerufen wurden [1, 2, 3, 5]. Im vorliegenden Ausbruchsgeschehen war die Genotypisierung aus Rachenabstrich bzw. Urin bei bislang sieben Patienten erfolgreich und ergab jeweils den Genotyp G. Die Sequenzen des in der Region Regensburg nachgewiesenen Virus (GenBank FR687016), unterschieden sich nur geringfügig von denen, die aktuell in Europa und Nordamerika zirkulieren.

Es liegen nur wenige Informationen über den Impfstatus der erkrankten Personen vor, so dass unklar ist, wie viele nicht geimpfte bzw. unvollständig geimpfte Personen insgesamt betroffen waren. Im Raum Amberg wurde der Impfstatus von insgesamt 26 Patienten ermittelt. Hiervon hatten sechs Patienten keine, 15 Patienten eine und fünf Patienten zwei Impfungen erhalten. Von sieben Patienten aus dem Regensburger Raum, über die Informationen zum Impfstatus erhältlich waren, war jeweils einer nicht bzw. nur einmal geimpft, während die übrigen fünf Patienten zwei Impfungen erhalten hatten. Insofern deuten diese vorläufigen Ergebnisse darauf hin, dass der Genotyp G in der Lage ist, eine Mumpsinfektion auch bei vollständig geimpften Personen zu bewirken. Ähnliche Resultate wurden kürzlich in Mazedonien erhoben [2]. Auch in Holland war die Mehrzahl der im Rahmen eines Mumpsausbruchs betroffenen Patienten zweimal geimpft worden, teilweise sogar dreimal [10].

Alle sieben Patienten mit positiven PCR-Ergebnissen wiesen hochtitrige IgG-Antikörper auf (Median 14.000 U/ml), aber nur bei zwei dieser Patienten wurden Mumps-spezifische IgM-Antikörper nachgewiesen. Aufgrund dieser Beobachtungen kann angenommen werden, dass bei geimpften Mumps-Patienten die Anzahl erkrankter Personen deutlich höher ist, als die Anzahl der IgM-positiven Patienten. Um das Ausmaß hiervon abschätzen zu können, wurden die IgG-Antikörper-Ergebnisse im Detail betrachtet. Hierfür wurde zunächst die 95 Prozent Perzentile mit 10.000 U/ml berech-

net, was bedeutet, dass 95 Prozent aller Messwerte einen IgG-Antikörpertiter von weniger als 10.000 U/ml aufwiesen. Wie aus Abbildung 1 B hervorgeht, wurden die meisten Proben mit Titern von ≥ 10.000 U/ml in den Monaten August bis Oktober 2010 bestimmt. Für die Praxis bedeutet das, dass das Fehlen von IgM-Antikörpern bei IgG-Positiven eine Mumpsinfektion also keineswegs ausschließt. Ferner muss davon ausgegangen werden, dass in der Ausbruchssituation der Nachweis von IgG-Antikörpern von ≥ 500 U/ml nicht zweifelsfrei für das Vorliegen einer Immunität spricht, was in der Nicht-Ausbruchssituation in der Regel durchaus der Fall sein dürfte.

Reduziert man die Anzahl der an Mumps erkrankten Patienten, auf die mit Mumpsverdacht eingesendeten Patientenmaterialien mit einem positiven PCR-Ergebnis oder einem positiven oder grenzwertigen IgM-Antikörpernachweis, muss für den Zeitraum von Juli bis Oktober 2010 von mindestens 115 Mumpsinfektionen ausgegangen werden. Das Alter der Patienten betrug im Median 24,5 Jahre (Mittelwert 26,8 Jahre, Altersverteilung 14 bis 62 Jahre), im Wesentlichen waren also junge Erwachsene betroffen. Dass diese Infektionen nicht immer harmlos verliefen, lässt sich daran absehen, dass von Juli bis Oktober 2010 allein in der Klinik für Urologie der Universität Regensburg 21 Patienten wegen einer Mumpsorchitis behandelt und 13 von diesen stationär aufgenommen wurden [4]. Weiterhin wurden bislang drei Fälle ermittelt, bei denen die Laborergebnisse für das Vorliegen einer Mumpsmeningitis sprechen. Daneben legen vereinzelte klinische Angaben auf den Anforderungsscheinen (zum Beispiel Verdacht auf Mumpsorchitis) sowie begleitende Laborbefunde (zum Beispiel CRP > 20 mg/dl; Norm $< 0,5$ mg/dl) den Verdacht weiterer schwerer Verläufe nahe. Ein relativ großer Anteil der Infektionen mit schwereren klinischen Verläufen wird deshalb angenommen.

Die tatsächliche Anzahl der Erkrankten ist vermutlich größer, denn Mumps-Verdachtsfälle werden auch in anderen regionalen Laborato-

rien abgeklärt. Außerdem muss eine Mumps-erkrankung bei Geimpften in einer Routine-diagnostik nicht unbedingt auffallen, wenn sie sich serologisch in Form eines Titeranstiegs der IgG-Antikörper darstellt. Ferner wurde in vielen Fällen vom behandelnden Arzt möglicherweise keine Labordiagnostik veranlasst. Der Nachweis einer Reinfektion nach vorausgegan-gener Erstinfektion oder Infektion trotz vor-heriger Impfung kann nur durch positives IgM oder einen positiven PCR-Nachweis bei gleich-zeitigem Vorhandensein von hoch-aviden IgG-Antikörpern bestätigt werden. Bei Patienten, die bereits eine Mumps-spezifische Immunant-wort aufgebaut haben, ist häufig kein oder nur ein geringer Anstieg des IgM-Antikörpertiters zu verzeichnen. Außerdem werden weniger Viruspartikel ausgeschieden, sodass ein PCR-Nachweis nicht immer erfolgreich ist.

Während Mumpsinfektionen im August haupt-sächlich in Regensburg und den angrenzenden Gemeinden auftraten, wurden in den folgenden Monaten Infektionen zunehmend im nord-westlich von Regensburg gelegenen Gebiet und im zirka 60 Kilometer östlich von Nürnberg gelegenen Sulzbach-Rosenberg beobachtet. Es muss ein Übergreifen des Ausbruchs auf den Großraum Nürnberg mit seinen zirka 1,2 Millio-nen Einwohnern befürchtet werden.

Der aktuelle Ausbruch scheint auch im Winter 2010/11 noch nicht zu verebben. So wurden im November 35 und im Dezember 58 weitere Fälle serologisch gesichert, sodass von bislang mindestens 208 Mumps-erkrankten Patienten im Rahmen dieses Ausbruchs ausgegangen werden muss. In Österreich und Luxemburg war es möglich, Mumpsausbrüche mit groß angelegten Impfmaßnahmen einzudämmen [3, 7]. Es sollte deswegen geprüft werden, ob zu-sätzliche Impfkampagnen in den betreffenden Regionen möglich sind. Des Weiteren gilt es zu prüfen, ob bei Geimpften mit absinkenden Antikörpertitern eine erneute Vakzinierung den Schutz vor Mumps-Reinfektionen verbessert und ob eine Optimierung des Impfstoffs bzw. des Impfregimes erforderlich ist. Auf keinen Fall bezweckt dieser Beitrag, die Mumpsimp-fung als solche in Frage zu stellen, da sie nach Meinung der Autoren ohne Alternative ist.

Für einen labordiagnostischen Nachweis von Mumpstreinfektionen bitten wir bei Auftreten eines Verdachtsfalls bei einmalig oder zweimalig Geimpften um Übersendung von Serum, Ra-chenabstrich und Urin an des NRZ MMR nach Berlin. Wir bitten, die Proben nicht später als fünf Tage nach Symptombeginn abzunehmen und in einem gepolsterten Umschlag zu über-senden (NRZ MMR; RKI; Nordufer 20, 13353 Berlin). Bitte machen Sie folgende Angaben:

Patientenname oder Identifikationscode, Ge-burtsdatum, Geschlecht, Impfstatus, Erkran-kungsbeginn und Probenentnahme. Nach Ab-schluss der Labordiagnostik schicken wir einen Befund an den einsendenden Arzt zurück.

Danksagung

Die Autoren danken Dr. Leigh-Sue Bachmann-Dietl (Gesundheitsamt Landshut) für die aus-gezeichnete Zusammenarbeit bei der Aufar-beitung des Ausbruchs sowie Hülya Saygili und allen Mitarbeiterinnen der Abteilung für Immu-nologie im Medizinischen Versorgungszentrum Synlab Weiden.

Der Beitrag enthält unter anderem Daten eines Originalartikels mit dem Titel „Ongoing out-break of mumps affecting adolescents and young adults in Bavaria, Germany, August to October 2010“, erschienen in Eurosurveillance, Vol. 15, Nr. 50 vom 16. Dezember 2010. Wir danken Eurosurveillance für die Genehmigung, die Daten hier darstellen zu dürfen.

Das Literaturverzeichnis kann bei den Verfassern angefordert oder im Internet unter www.blaek.de (Ärzteblatt/Literaturhinweise) abgerufen werden.

Autoren



Privatdozent Dr. Dr. Stefan Borgmann, Me-dizinisches Ver-sorgungszentrum Synlab Weiden GmbH, Weiden



Professor Dr. Wolf-gang Jilg, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universi-tät Regensburg



Dr. Sabine Santi-banez, Nationales Referenzzent-rum für Masern, Mumps, Röteln; Robert Koch-Insti-tut, Berlin



Dr. Roland Brey, Gesundheitsamt, Landratsamt, Am-berg-Sulzbach



Dr. Jürgen J. Wenzel, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Universi-tät Regensburg



Privatdozentin Dr. Annette Mankertz, Nationales Refe-renzzentrum für Masern, Mumps, Röteln; Robert Koch-Institut, Berlin

Korrespondierender Autor:

Privatdozent Dr. Dr. Stefan Borgmann, Medizinisches Versorgungszentrum für La-boratoriumsmedizin und Mikrobiologie, Synlab Weiden GmbH, Zur Kesselschmiede 4, 92637 Weiden, Telefon 0961 309131, Fax 0961 309124, E-Mail: synlab@gmx.de, stefan.borgmann@synlab.com