

Verbesserte Masernüberwachung: Neue zuverlässige nicht invasive Tests

Infolge des Rückgangs der Maserninzidenz geben die Meldungen von klinischen Masernerkrankungen nicht mehr die wirkliche Inzidenzentwicklung dieser Krankheit wieder, denn viele Verdachtsdiagnosen werden irrtümlich gestellt. Sogar in Zeiten einer Epidemie, wie der im Frühling 2003 in der Schweiz, bleibt der positive prädiktive Wert einer klinischen Maserndiagnose eher tief. Es ist daher nötig, dass jeder sporadische Fall und bei jedem Ausbruch alle Verdachtsfälle ohne epidemiologischen Link mit einem bestätigten Fall durch eine Laboranalyse bestätigt werden. Neben den klassischen Tests zur Bestimmung von IgG und IgM im Serum stehen in der Schweiz seit Beginn dieses Jahrs zwei neue anwenderfreundliche nicht invasive Tests, die ab Diagnosestellung sensibel sind, zur Verfügung. Mit ihnen lässt sich das Masernvirus mittels RT-PCR und das spezifische IgM mittels EIA in Speichelproben nachweisen. Die bessere Akzeptanz eines nicht invasiven Tests ermöglicht die Schaffung eines einheitlichen Überwachungssystems, das die Sensibilität der klinischen Diagnostik und die Spezifität der Laboruntersuchungen in sich vereint. Im Fall einer positiven PCR ist es zudem möglich, durch Sequenzierung den Genotyp des Virus zu bestimmen und so auch die Möglichkeiten der Molekularepidemiologie in Anspruch zu nehmen.

EINLEITUNG

Aufgrund der hohen Kontagiosität und dem Risiko von Komplikationen wie Pneumonie oder Enzephalitis stellt Masern in der Schweiz nach wie vor ein Problem der öffentlichen Gesundheit dar, auch wenn die Zahl der erfassten Fälle nach der Einführung der Masernimpfung 1976 und der MMR-Impfung 1985 stark zurückgegangen ist. Die Masern-Durchimpfung ist jedoch nach wie vor ungenügend (zwischen 81 und 83% in den Jahren 1991 bis 2002 bei Kindern im Alter von zwei Jahren [1-3]), wie die Epidemie im Frühling 2003 erneut gezeigt hat [4]. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) strebt bis zum Jahr 2010 die Eliminierung von Masern in der Region Europa an. Dafür ist eine Durchimpfung von etwa 95% mit zwei Dosen bei Kleinkindern erforderlich [5]. Um Fortschritte in Rich-

tung auf dieses Ziel zu erzielen und schliesslich die Elimination zu erreichen, muss die Durchimpfung erhöht und die Masernüberwachung verstärkt werden. Die Schweiz verfügt zurzeit über zwei Systeme zur Masernüberwachung:

- Sentinella, ein 1986 geschaffenes Netzwerk, dem etwa 250 Praxisärztinnen und -ärzte freiwillig angeschlossen sind;
- Die seit 1999 obligatorische individuelle Meldung der klinischen Fälle durch die Ärztinnen und Ärzte und der bestätigten Fälle durch die Laboratorien.

Wenn eine Krankheit, die sich durch Impfung vermeiden lässt, kurz vor der Elimination steht oder letztere angestrebt wird, ist das Ziel der Überwachung, alle Fälle zu erfassen und ein rasches Reagieren zu ermöglichen, um so einen potentiellen Ausbruch zu verhindern [6]. Die ideale Definition eines klinischen Falls

muss sowohl sensibel sein, um einen grossen Anteil der Fälle zu erfassen, als auch spezifisch, um die Zahl der Nichtfälle zu begrenzen. Aber auch mit einer solchen Definition geht der Inzidenzrückgang automatisch mit einer Abnahme des positiven prädiktiven Werts der Definition einher (prozentualer Anteil der diagnostizierten Masernfälle, bei denen es sich wirklich um Masernfälle handelt). Aus diesem Grund ist es nötig, die Masernüberwachung in der Schweiz zu verstärken und bei allen Verdachtsfällen systematisch eine Laboruntersuchung vorzunehmen.

KLINISCHE DEFINITION VON MASERN NICHT SPEZIFISCH GENUG

Ärztinnen und Ärzte müssen nur die Fälle melden, die der klinischen Maserndefinition des BAG entsprechen (Exanthem, Fieber und Husten, Rhinitis oder Konjunktivitis). In der Praxis können aber auch andere klinische Zeichen zur Diagnosestellung von Masern beitragen, und die gemeldeten Fälle entsprechen nicht immer der Falldefinition. Die klinischen Symptome sind für die Diagnosestellung aufgrund der fehlenden Spezifität der Prodromalphase und der Fälle mit unvollständiger Symptomatologie unzureichend, insbesondere bei geimpften Personen [7]. Infolge der Abnahme der Inzidenz werden die oft sporadisch auftretenden Masern von jungen Ärztinnen und Ärzten nicht immer erkannt. Eine Verwechslung von Masern mit anderen Krankheiten mit Fieber und einem Ausschlag, wie Erythema infectiosum (Parvovirus B19), Röteln, Scharlach (Streptokokken der Gruppe A), Roseola (humanes Herpesvirus 6, bei Kleinkindern), Infektionen mit Enteroviren, einschliesslich Coxsackie, und Adenoviren oder Medikamentenallergien ist möglich und gemäss Fachliteratur bei einer hohen Durchimpfung sehr häufig [8-12]. Fehldiagnosen sind bei Säuglingen und sporadischen Fällen häufiger. Die Folge davon ist ein tiefer positiver prädiktiver Wert – in interepidemischen Phasen kann er bis auf 5% sinken [14] – der Maserndiagnose wie auch der klinischen Falldefinition (nur ein kleiner Teil der getesteten

ten Fälle sind positiv) [6, 13]. In den vergangenen 10 Jahren wurden in England, das eine höhere Durchimpfung als die Schweiz aufweist, nur ein kleiner Prozentsatz der getesteten Fälle bestätigt, mit geringen Unterschieden bezüglich der Spezifität verschiedener klinischer Falldefinitionen [6, 15]. Daher ist es nötig, künftig systematisch biologische Methoden anzuwenden, um zwischen Masern und anderen Krankheiten mit ähnlichem klinischem Bild unterscheiden zu können.

FUNKTION DER LABORATORIEN BEI DER ELIMINATION DER MASERN

Neben der für die Ärzteschaft primär nützlichen diagnostischen Funktion spielen die Laboratorien, insbesondere in der Eliminationsphase einer Krankheit, eine wichtige Rolle für die öffentliche Gesundheit. Gemäss WHO müssen die Laboratorien die klinische Überwachung von Masern ergänzen und die Zirkulation der Viren nachweisen durch [7]:

- Bestätigung der epidemischen Ausbrüche (Bestätigung der klinischen Diagnose zu Beginn einer Epidemie);
- Bestätigung oder Ausschluss der Diagnose bei allen Verdachtsfällen;
- Analyse der Virusstämme ausgewählter Fälle, um die zirkulierenden Masernviren genetisch charakterisieren zu können.

Gemäss WHO erfüllt der ideale Test für die Diagnosestellung von Masern folgende Kriterien [7]:

- Probenentnahme erfolgt auf nicht invasive Weise;
- nur eine Probe ist erforderlich;
- durchführbar mit einer Probe, die bei der Erstkonsultation entnommen werden kann;
- hohe Sensibilität und Spezifität;
- problemlos im üblichen Labor durchführbar, mit genauen Resultaten in kurzer Zeit, so dass Massnahmen zur Bekämpfung der Krankheit zeitgerecht lanciert werden können.

STANDARDMETHODE ZUR BESTÄTIGUNG VON MASERN

Der serologische Nachweis von spezifischen IgM mittels eines im-

munozytischen Tests (EIA) oder die Quantifikation von IgG zum Nachweis eines signifikanten Titeranstiegs zwischen Akutphase und Konvaleszenzphase, gilt als Methode der Wahl für die Bestätigung der klinischen Maserndiagnose [16]. Die Serologie hat jedoch einen grossen Nachteil, der eine routinemässige Anwendung nur begrenzt möglich macht: Sie erfordert einen invasiven Eingriff (Blutentnahme) [8, 17]. Viele Ärztinnen und Ärzte sowie Patientinnen und Patienten stehen dieser Methode daher häufig ablehnend gegenüber, gerade auch deshalb, weil es sich bei den kranken Personen oft um kleine Kinder handelt. Zudem ist der Nachweis von IgM zur Bestätigung von Masern in den ersten Tagen nach Auftreten des Exanthems nur begrenzt sensibel. Zwar wird ab Exanthembeginn IgM produziert, doch dieses erreicht erst nach 7 bis 10 Tagen seine Höchstkonzentration. Die meisten Erstkonsultationen erfolgen aber kurz nach Beginn des Exanthems. Wird in einer Probe kein IgM nachgewiesen, bedeutet das nicht, dass keine Infektion vorliegt. In Abhängigkeit des verwendeten kommerziellen Kits, kann der Anteil an Falschnegativen in der Akutphase, vor allem bis drei Tage nach Exanthembeginn, zwischen 20 und 43% betragen [7, 16, 18]. Die höchste Seropositivität – zwischen 92 und 100% – wird in Proben ermittelt, die 6 bis 14 Tage nach Symptombeginn [16] oder noch später [18] entnommen werden. Wird eine zu Beginn der Akutphase entnommene Serumprobe negativ auf IgM getestet, so kann mit einer zweiten Untersuchung zum Nachweis von IgM und IgG in der Konvaleszenzphase eine sichere Diagnose gestellt werden, die aber für die individuelle Betreuung und die Kontrolle der Ausbrüche oft nicht sehr nützlich ist [13].

Die von der WHO empfohlene Bestimmung der spezifischen Masern-IgM als Standardmethode erfüllt die oben aufgeführten Kriterien der Idealmethode nur teilweise. Seit Beginn der 90-Jahre wurden verschiedene Methoden mit anderen Entnahmearten getestet [8, 19]. Eine davon, die Bestimmung von IgM in der Mundflüssigkeit, wird in Grossbritannien seit 1994 bei Ver-

dacht auf Masern systematisch empfohlen [6].

NEUE NICHT INVASIVE MASERN-TESTS IN DER SCHWEIZ

Das BAG hat zusammen mit dem Labor Viollier AG und dem Robert Koch-Institut (RKI, Berlin) eine Studie durchgeführt, mit dem Ziel, in der Schweiz einen nicht invasiven Maserntest einzuführen und dessen Eigenschaften kennen zu lernen. Zwischen Februar und September 2003 hat das BAG telefonisch alle Ärztinnen und Ärzte kontaktiert, die kurz nach Symptombeginn einen bestätigten oder nicht bestätigten Maserntest gemeldet hatten (obligatorische Meldungen und Senti-nella), und sie aufgefordert, bei der Patientin oder dem Patienten Mundflüssigkeit zu entnehmen. In der Regel wurde keine Probe angefordert, wenn die erste Meldung mehr als drei Wochen nach Krankheitsbeginn einging. Waren die erkrankte Person und die Ärztin oder Arzt einverstanden, wurde die Probeentnahme mit dem vom BAG zugestellten Material gemäss Anweisungen in der Praxis vorgenommen. Die Probe wurde dann an das Labor Viollier AG gesandt, das einen Teil unverzüglich an das RKI weiterleitete. Viollier führte eine für Mundflüssigkeit geeignete EIA-Untersuchung zur Bestimmung der spezifischen Masern-IgM und das RKI eine nested RT-PCR (Amplifikation der Masern-RNA durch Polymerase-Kettenreaktion nach reverser Transkription) zum Nachweis des Masernvirus durch. Bei positiver RT-PCR wurde die RNA zur Bestimmung des Genotyps des Virus sequenziert. Danach wurden die gleichen Proben von Viollier einer zweiten PT-PCR zur Validierung einer neuen Methode (LightCycler) unterzogen.

Innerhalb von 2–70 Tagen nach Symptombeginn (Median: 8 Tage) wurden 91 Proben entnommen. Nachfolgende Tabelle zeigt einen Vergleich der Ergebnisse der beiden Methoden. In 69% der Fälle waren sowohl IgM wie die RT-PCR (nachfolgend PCR genannt) positiv, in 21% waren beide negativ und in 10% der Fälle wurden unterschiedliche Resultate erzielt. Nimmt man

die PCR als Referenz, so enthielt die letzte Gruppe fast gleich viele Falschpositive (4) wie Falschnegative (5). Mit zunehmendem zeitlichen Abstand zwischen Symptombeginn und Probenentnahme tendiert der Anteil der Fälle mit positivem IgM zunehmend, während die Anzahl Fälle mit positiver PCR tendenziell abnimmt. Bei einem Abstand von höchstens einer Woche wurden in 5 Fällen positive PCR- und negative IgM-Resultate erzielt. Nur in 2 Fällen war das IgM knapp positiv, während die PCR negativ ausfiel. Die Resultate der PCR-Untersuchung und der Bestimmung der IgM stimmten fast vollständig überein, wenn die Proben 8–15 Tage nach Symptombeginn entnommen wurden (von 24 Fällen gab es 1 Fall mit positivem IgM und negativer PCR). Das Gleiche gilt für Probenentnahme nach dem 15. Tag (1 Fall von 17 mit positivem IgM und negativer PCR). Bis zu einer Woche nach Symptombeginn ist die PCR also sensibler als der IgM-Nachweis. Ab diesem Zeitpunkt ist die Sensibilität der beiden Tests vergleichbar, wobei die Bestimmung von IgM etwas sensibler ist.

Unsere Studie bestätigt die Daten der Fachliteratur: Wie beim IgM-Nachweis im Serum ist auch die Sensibilität der Speicheltests kleiner, wenn die Probe kurz nach Symptombeginn entnommen wird [20, 21]. Für den Nachweis von IgM sind die Speicheltests sehr spezifisch [21], aber weniger sensibel als die serologischen Untersuchungen: Im Speichel wurde das IgM in 75–92% der Fälle mit einer positiven Serologie nachgewiesen [8, 22]. Beim Nachweis der RNA des Masernvirus mittels RT-PCR in der Mundflüssigkeit handelt es sich um eine auch bei Probenentnahme kurz nach Symptombeginn sehr sensible [23] wie auch spezifische Methode [24]. Bei einer frühen Probenentnahme [22] oder bei nicht klassi-

schen oder asymptomatischen Maserninfektionen bei teilimmunen Personen [13] ist sie sensibler als die Bestimmung von IgM im Serum oder Speichel. Die RT-PCR eignet sich bis 2 Wochen nach Symptombeginn, auch wenn die Nachweisrate mit der Zeit abnimmt. Die RT-PCR kann sowohl mit Mundflüssigkeit, die mit einem kleinen Schwamm vom Zahnansatz entnommen wird, wie auch mit einem Rachenabstrich durchgeführt werden.

MOLEKULAREPIDEMIOLOGIE

Mit einem Rachenabstrich oder noch besser mit Mundflüssigkeit kann nach Durchführung einer RT-PCR mit Amplifikation eines Teils der viralen RNA eine Genomanalyse vorgenommen werden, ohne dass das Virus isoliert werden muss [23]. Die Molekularbiologie hilft bei der Identifizierung der Virusquelle und der Verfolgung der Übertragungsketten und ist daher in der Phase der Masernelimination besonders nützlich [28–30]. Sie trägt so dazu bei, die Masernfälle als importiert oder einheimisch zu klassieren und die epidemiologische Situation beurteilen zu können. Ein Genotyp wird als endemisch in einer grossen Region eingestuft, wenn er regelmässig und über längere Zeit mit den Ausbrüchen in dieser Region in Zusammenhang gebracht wird. Wenn hingegen räumlich begrenzte Ausbrüche oder sporadische Fälle mit verschiedenen Genotypen in Verbindung gebracht werden, sind diese Fälle wahrscheinlich eher auf importierte Viren als auf die Zirkulation eines endemischen Virus zurückzuführen. Die molekulare Charakterisierung der Masernviren ermöglicht ausserdem, natürliche Masern von Impfmarn zu unterscheiden [31, 32]. Die Masernimpfung scheint ungeachtet des Geno-

typs des Virus wirksam zu sein [33, 34]. Durch die Untersuchung der räumlich-zeitlichen Dynamik der Genotypen mittels Molekularepidemiologie konnte insbesondere in den USA [35, 36], in England und Wales [15] und in Ostdeutschland [33] der Unterbruch der Übertragung endemischer Masern dokumentiert werden. Die Molekularbiologie stellt damit ein wichtiges Instrument für die Evaluation der Impfprogramme dar [37]. Die WHO erstellte 1998 eine einheitliche Nomenklatur der Maserngenotypen [38], die seither bereits zwei Aktualisierungen unterzogen wurde [30, 37, 39, 40]. Bis heute wurden weltweit 8 Gruppen, benannt mit den Buchstaben A-H, und 22 Genotypen identifiziert, von denen die meisten eine spezifische geographische Verteilung aufweisen.

MASERNEPIDEMIE IN DER SCHWEIZ IM JAHR 2003

Mit insgesamt 676 dem BAG gemeldeten Fällen (616 Fallmeldungen im Rahmen der Meldepflicht, 20 Fallmeldungen ausschliesslich durch Sentinella und ein Herd mit 40 durch einen Kantonsarzt mündlich gemeldeten Fällen) wurde in der Schweiz im Jahr 2003 eine bedeutende Masernepidemie registriert (Inzidenz: 9,2/100 000 Einwohner). Da nicht alle erkrankten Personen eine Ärztin oder einen Arzt konsultiert haben und nicht alle klinischen Fälle erfasst wurden, liegt die wirkliche Zahl der Fälle höchstwahrscheinlich deutlich höher. Betroffen waren 22 Kantone, wobei die Hälfte der Fälle aus zwei Kantonen stammten (VS und SZ). Die Epidemie erreichte ihren Höhepunkt in der Woche 14/2003 (12%). Mehr als Dreiviertel der Fälle traten in den Wochen 11 bis 21 auf. Kinder von 5 bis 9 Jahren machten 31% der gemeldeten Fälle aus, Erwachsene ab 16 Jahren 20%. Das mediane Alter der Fälle lag bei 9,8 Jahren, und 88% waren nicht geimpft.

Bei 193 (31%) der 616 im Rahmen der Meldepflicht gemeldeten Fälle wurde mindestens eine Laboruntersuchung durchgeführt. Masern wurde in 177 Fällen bestätigt, das entspricht 92% der getesteten Fälle und 29% aller Fälle. Spezifische

Vergleich der Resultate des Masernachweises mittels EIA und RT-PCR (LightCycler) von 91 während einer Masernepidemie in der Schweiz entnommenen Speichelproben (2003).

	RT-PCR+	RT-PCR-	Total
EIA/IgM+	63	4	67
EIA/IgM-	5	19	24
Total	68	23	91

IgM wurden in Serumproben von 130 Fällen nachgewiesen (73% der positiven Fälle); der grösste Teil der übrigen Nachweise erfolgte durch Analyse von Mundflüssigkeit im Rahmen der erwähnten Studie. Eine Bestätigung liegt somit in weniger als einem Drittel der Fälle von 2003 vor; dies entspricht 23% der Fälle, wenn die im Rahmen der BAG-Studie durchgeführten Untersuchungen abgezogen werden. Der extrem hohe Anteil positiver Fälle unter den getesteten Fällen ist auf einen Bias durch die unterschiedliche Meldepraxis zurückzuführen: Die Laboratorien müssen nur die positiven Fälle melden, und einige Ärztinnen und Ärzte hatten es unterlassen, die negativ getesteten klinischen Fälle zu melden.

Die Daten des Sentinella-Systems sind von diesem Bias nicht betroffen. Während der Epidemie von 2003 wie auch jener von 1997 waren 66% der getesteten Fälle positiv. Gegen Ende der interepidemischen Periode (2002–2002), welche die tiefste vom Sentinella-System je erfasste Maserninzidenz aufwies, lag dieser Anteil hingegen deutlich tiefer (10–12%). Diese Daten machen deutlich, dass der positive prädiktive Wert des klinischen Masernverdachts in der interepidemischen Phase tief ist und auch während einer Epidemie nur begrenzt ansteigt. Vermehrte Laboruntersuchungen, auch bei Epidemien, sind daher nützlich, vor allem auch deshalb, weil die Sequenzierung bei einem Teil der Fälle dazu beiträgt, die Quelle und die verschiedenen Übertragungsketten des Virus herzuleiten.

Im 2003 hat das RKI bei 54 Fällen mit einer positiven RT-PCR eine Sequenzierung vorgenommen, die bei 48 Fällen erfolgreich war. Es wurden vier Genotypen nachgewiesen:

D4 bei 1 Fall in Genf, D5 bei 28 Fällen im Wallis und im Mittelland, D8 bei 13 Fällen in Schwyz und Genf, ohne nachweisbaren Zusammenhang zwischen den beiden Kantonen, und gegen Ende der Epidemie D7 bei sechs Fällen (SG: 3, TG: 1, VS: 1 und TI: 1). Die Genotypen D4, D5 und D8 sind in Asien endemisch, und bis heute sind in Europa nur wenige importierte Fälle bekannt. Der Indexfall (unbekannter Genotyp) des Ausbruchs von Schwyz war kurz vor Krankheitsbeginn in Indien unterwegs gewesen, wo D8 endemisch ist. Die Viren des Genotyps D7 zirkulierten zwischen 1985 und 1989 in Australien. In jüngerer Zeit wurden D7-Viren in Australien, Kanada, El Salvador, den USA und in England [37] mit importierten Fällen in Verbindung gebracht. Seit Anfang 2000 ist das Virus D7 in Deutschland [33] und Italien endemisch (Epidemien in 2002 und 2003) und im Jahr 2003 wurden in Frankreich zwei Fälle mit einem Genotyp D7 gemeldet. Der erste in der Schweiz registrierte Fall mit D7 hatte sich in Italien mit Masern abgesteckt. Es konnte keine Verbindung zwischen den sechs Fällen dieses Genotyps nachgewiesen werden. Aus diesen Daten lässt sich schliessen, dass mindestens ein Teil der 2003 in der Schweiz erfassten Ausbrüche auf Masernfälle, die in Gebiete mit ungenügender Durchimpfung eingeschleppt wurden, zurückzuführen ist.

VOM BAG EMPFOHLENE ANALYSEMETHODEN ZUR BESTÄTIGUNG DER KLINISCHEN MASERNDIAGNOSE

Nachfolgende Tabelle zeigt, unter Berücksichtigung der Zeitspanne

zwischen Exanthembeginn und Probenentnahme, die Empfehlungen des BAG über Material, Methode und Anzahl Proben zur Bestätigung von Masern zu Diagnostik- und Überwachungszwecken.

Unseres Wissens hat in der Schweiz bis heute nur das Laboratorium Viollier AG (Basel) die nicht invasiven Methoden für den Nachweis von Masern entwickelt. Das geeignete Transportmedium variiert je nach Material: PCR-Entnahmekit für Rachenabstriche und Oracol® (im Labor zu bestellen) für Mundflüssigkeit. Diese Untersuchungen werden im Rahmen des KVG rückerstattet. ■

Bundesamt für Gesundheit
Abteilung Epidemiologie und
Infektionskrankheiten

Bibliographie

1. Minder C, Steffen R. Kleinkinderimpfungen. Eine repräsentative Erhebung zur Durchimpfung in der Schweiz 1991/Vaccination des enfants en bas âge: Une enquête représentative sur la couverture vaccinale en Suisse 1991. Bull BAG/OFSP 1992; N° 32: 504–7.
2. Bundesamt für Gesundheit / Office fédéral de la santé publique. Kleinkinderimpfungen. Eine repräsentative Erhebung zur Durchimpfung in der Schweiz 1998 / Vaccination des enfants en bas âge: Enquête représentative sur la couverture vaccinale en Suisse 1998. Bull BAG/OFSP 1999; N° 20: 356–61.
3. Phung Lang IMSP Zürich 2004; persönliche Mitteilung.
4. Richard JL, Boubaker K, Doutaz M, Schubiger G. Obligatorische Meldepflicht für Masern in der Schweiz: starker Anstieg der Anzahl Fälle im Frühjahr 2003. Schweizerische Ärztezeitung 2003; 84: 1439–44.
5. Hanon FX, Spika JJ, Wassilak SS, Emiroglu N. WHO European Region's strategy for elimination of measles and congenital rubella infection/ Stratégie de l'OMS-Europe pour

Zeitspanne zwischen Exanthembeginn und Probenentnahme	Material (Entnahme bei Erstkontakt)	Methode	Anzahl Untersuchungen
≤15 Tage	Mundflüssigkeit oder Rachenabstrich	RT-PCR (im Fall einer positiven PCR kann das BAG auf seine Kosten ausgehend von der gleichen Probe die Genotypisierung anordnen)	<u>Isolierte Fälle:</u> Bestätigung der klinischen Diagnose aller Verdachtsfälle
>15 Tage	Mundflüssigkeit	IgM mittels EIA	<u>Ausbrüche:</u> Bestätigung der klinischen Diagnose aller Verdachtsfälle ohne epidemiologischen Link mit einem bestätigten Fall
Ab Exanthembeginn, idealerweise aber frühestens nach 3 Tagen	Serum	IgM und IgG mittels EIA/ELISA	

éliminer la rougeole et la rubéole congénitale. *Euro Surveill* 2003; 8:129–38.

6. Ramsay M, Brugha R, Brown D. Surveillance of measles in England and Wales: implications of a national saliva testing programme. *Bull World Health Organ* 1997; 75: 515–21.
7. World Health Organization. Manuel pour le diagnostic biologique de la rougeole. Genève: Département vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la santé; 2001. 45p.
8. Brown DW, Ramsay ME, Richards AF, Miller E. Salivary diagnosis of measles: a study of notified cases in the United Kingdom, 1991–3. *BMJ* 1994; 308: 1015–7.
9. Tait DR, Ward KN, Brown DW, Miller E. Exanthem subitum (roseola infantum) misdiagnosed as measles or rubella [corrected]. *BMJ* 1996; 312: 101–2.
10. Davidkin I, Valle M, Peltola H, Hovi T, Paunio M, Roivainen M, Linnavuori K, Jokinen S, Leinikki P. Etiology of measles- and rubella-like illnesses in measles, mumps, and rubella-vaccinated children. *J Infect Dis* 1998; 178: 1567–70.
11. Ramsay M, Reacher M, O'Flynn C, Buttery R, Hadden F, Cohen B, Knowles W, Wreghitt T, Brown D. Causes of morbilliform rash in a highly immunised English population. *Arch Dis Child* 2002; 87: 202–6.
12. Oliveira SA, Siqueira MM, Camacho LA, Nogueira RM, Spinetti CC, Cubel Garcia RC, Knowles W, Brown DW. The aetiology of maculopapular rash diseases in Niteroi, State of Rio de Janeiro, Brazil: implications for measles surveillance. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 509–16.
13. Oliveira SA, Siqueira MM, Camacho LA, Castro-Silva R, Bruno BF, Cohen BJ. Use of RT-PCR on oral fluid samples to assist the identification of measles cases during an outbreak. *Epidemiol Infect* 2003; 130: 101–6.
14. 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 Aust* 2000; 172: 114–8.
15. Ramsay ME, Jin L, White J, Litton P, Cohen B, Brown D. The elimination of indigenous measles transmission in England and Wales. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1: S198–S207.
16. 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.
17. Helfand RF, Kebede S, Alexander JP, Jr., Alemu W, Heath JL, Gary HE, Jr., Anderson LJ, Beyene H, Bellini WJ. Comparative detection of measles-specific IgM in oral fluid and serum from children by an antibody-capture IgM EIA. *J Infect Dis* 1996; 173: 1470–4.
18. Ozanne G, d'Halewyn MA. Performance and reliability of the Enzygnost measles enzyme-linked immunosorbent assay for detection of measles virus-specific immunoglobulin M antibody during a large measles epidemic. *J Clin Microbiol* 1992; 30:564–9.
19. Bellini WJ, Helfand RF. The challenges and strategies for laboratory diagnosis of measles in an international setting. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1: S283–S290.
20. Oliveira SA, Siqueira MM, Brown DW, Camacho LAB, Faillace T, Cohen BJ. Salivary diagnosis of measles for surveillance: a clinic-based study in Niteroi, State of Rio de Janeiro, Brazil. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1998; 92: 636–8.
21. Helfand RF, Kebede S, Mercader S, Gary HE, Beyene H, Bellini WJ. The effect of timing of sample collection on the detection of measles-specific IgM in serum and oral fluid samples after primary measles vaccination. *Epidemiol Infect* 1999; 123:451–5.
22. Nigatu W, Jin L, Cohen BJ, Nokes DJ, Etana M, Cutts FT, Brown DW. Measles virus strains circulating in Ethiopia in 1998–1999: molecular characterisation using oral fluid samples and identification of a new genotype. *J Med Virol* 2001; 65: 373–80.
23. Nakayama T, Mori T, Yamaguchi S, Sonoda S, Asamura S, Yamashita R, Takeuchi Y, Urano T. Detection of measles virus genome directly from clinical samples by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and genetic variability. *Virus Res* 1995; 35: 1–16.
24. van Binnendijk RS, van den HS, van den KH, Kohl RH, Woonink F, Berbers GA, Conyn-van Spaendonck MA, Kimman TG. Evaluation of serological and virological tests in the diagnosis of clinical and subclinical measles virus infections during an outbreak of measles in The Netherlands. *J Infect Dis* 2003; 188: 898–903.
25. Jin L, Vyse A, Brown DW. The role of RT-PCR assay of oral fluid for diagnosis and surveillance of measles, mumps and rubella. *Bull World Health Organ* 2002; 80: 76–7.
26. Riddell MA, Chibo D, Kelly HA, Catton MG, Birch CJ. Investigation of optimal specimen type and sampling time for detection of measles virus RNA during a measles epidemic. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 375–6.
27. El Mubarak HS, Van De Bildt MW, Mustafa OA, Vos HW, Mukhtar MM, Groen J, El Hassan AM, Niesters HG, Ibrahim SA, Zijlstra EE et al. Serological and virological characterization of clinically diagnosed cases of measles in suburban Khartoum. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 987–91.
28. Mulders MN, Truong AT, Muller CP. Monitoring of measles elimination using molecular epidemiology. *Vaccine* 2001; 19: 2245–9.
29. Rota JS, Heath JL, Rota PA, King GE, Celma ML, Carabana J, Fernandez-Munoz R, Brown D, Jin L, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles virus: identification of pathways of transmission and implications for measles elimination. *J Infect Dis* 1996; 173: 32–7.
30. World Health Organization. Update of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses: new genotypes and reference strains. *Wkly Epidemiol Rec* 2003; 78: 229–32.
31. Kobune F, Funatsu M, Takahashi H, Fukushima M, Kawamoto A, Iizuka S, Sakata H, Yamazaki S, Arita M, Xu W et al. Characterization of measles viruses isolated after measles vaccination. *Vaccine* 1995; 13: 370–2.
32. Jenkin GA, Chibo D, Kelly HA, Lynch PA, Catton MG. What is the cause of a rash after measles-mumps-rubella vaccination? *Med J Aust* 1999; 171: 194–5.
33. Santibanez S, Tischer A, Heider A, Siedler A, Hengel H. Rapid replacement of endemic measles virus genotypes. *J Gen Virol* 2002; 83: 2699–708.
34. Jin L, Knowles WA, Rota PA, Bellini WJ, Brown DW. Genetic and antigenic characterisation of the haemagglutinin protein of measles virus strains recently circulating in the UK. *Virus Res* 1998; 55: 107–13.
35. Bellini WJ, Rota PA. Genetic diversity of wild-type measles viruses: implications for global measles elimination programs. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 29–35.
36. Rota PA, Liffick SL, Rota JS, Katz RS, Redd S, Papania M, Bellini WJ. Molecular epidemiology of measles viruses in the United States, 1997–2001. *Emerg Infect Dis* 2002; 8:902–8.
37. World Health Organization. Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update). Part I. *Wkly Epidemiol Rec* 2001; 76: 242–7.
38. World Health Organization. Expanded Programme on Immunization (EPI). Standardization of the nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses. *Wkly Epidemiol Rec* 1998; 73: 265–9.
39. World Health Organization. Nomenclature for describing the genetic characteristics of wild-type measles viruses (update). Part II. *Wkly Epidemiol Rec* 2001; 76: 249–51.
40. Rota PA, Bellini WJ. Update on the global distribution of genotypes of wild type measles viruses. *J Infect Dis* 2003; 187 Suppl 1: S270–S276.