

Der Impfschutz gegen die Zeckenzephalitis hält viel länger als bisher angenommen

Tick-Borne-Encephalitis (TBE) – Antibody Titers and Long Term Immunity

Autoren

A. Kind¹, P. Ritzmann², F. Marty³, H. Zimmermann⁴

Institute

¹ Arzt für Allgemeine Medizin, FMH, Schaffhausen² Arzt für Innere Medizin, FMH, Redaktionsmitglied der Pharmakritik, Feuerthalen³ Arzt für Allgemeine Medizin, FMH, Redaktionsmitglied Primary Care, Chur⁴ Wissenschaftlicher Mitarbeiter Bundesamt für Gesundheit Abteilung übertragbare Krankheiten Sektion Impfungen, Bern

Zusammenfassung

Es konnten Antikörpertiter ausgewertet werden von 673 Probanden, die vor 3–19 Jahren mindestens drei Impfungen gegen FSME erhalten hatten. Bei 615 Personen (91%) konnten positive FSME IgG Antikörper gefunden werden. Der Geometrische Mittelwert (GMT) war signifikant höher in Probanden jünger als 20 (115,3 U/ml) als bei Personen mit Alter 60 und mehr (31,4 U/ml). Personen, die vier und mehr Impfungen erhalten hatten, wiesen einen höheren Antikörpertiter auf als solche mit nur drei Dosen (GMT 68,4 vs. 34,8 U/ml). Die Titer sanken signifikant mit zunehmendem Zeitabstand seit der letzten Impfdosis. Unter jenen Personen, deren letzte Impfdosis mehr als 10 Jahre zurück lag, konnten immer noch bei 25 von 29 (86%) positive Antikörper gemessen werden. Bereits die Grundimmunisierung gegen FSME mit drei Dosen erzeugt bei den meisten Geimpften eine Immunantwort, die über viele Jahre nachweisbar bleibt. Der mittlere jährliche Titer-Abfall war nach nur drei Impfdosen im Widerspruch zur Beobachtung einer anderen Autorengruppe sogar flacher (5,4%) als bei jenen Personen mit 4 und mehr Impfdosen (11,4%). Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Falls das Absinken des Antikörpertiters unter die Nachweisgrenze das Ende des Impfschutzes bedeutete, dann würden sich viel mehr FSME-Fälle bei Geimpften ereignen als die wenigen gemeldeten Fälle. Epidemiologische Daten aus Österreich zeigen, dass FSME Fälle nach vollständiger Immunisierung mit drei Impfdosen sehr selten sind. Wir schliessen daraus, dass die erfolgreiche Grundimpfung gegen FSME eine lange anhaltende Immunität erzeugt, vermutlich vergleichbar mit der durch Infektion mit dem Wildvirus erworbenen Immunität. Zusätzliche Booster Impfungen sind wahrscheinlich nicht erforderlich.

Abstract

Antibody titers of 673 candidates, who had received at least three vaccinations 3 to 19 years earlier, could be evaluated. In 615 persons (91%), positive TBE antibody titers could be found. Geometric mean titers (GMT) were significantly higher in test persons under 20 years of age (115.3 U/ml) than in persons aged 60 years and above (31.4 U/ml). The same applied to persons who had received at least four doses, as compared to those who had only received the primary immunisation of three doses (68.4 vs. 34.8 U/ml). Titers significantly decreased with increasing time lag since the last vaccination. However, positive antibody titers can still be found in 25 of the 29 persons (86%) who had received their last vaccination 10 or more years before. Primary immunisation with three doses of TBE vaccine already produces in most vaccinated persons an immune response detectable over many years. The average annual antibody reduction after three vaccinations (5.4%) was not significantly different from those after four or more vaccinations (11.4%). If antibody levels dropped under the detection limit and protection was lost, significantly more TBE cases should occur in vaccinated individuals than in the few reported cases. Epidemiological data from Austria indicate that TBE cases in persons with a primary immunisation are very rare. We conclude that a successful primary vaccination against TBE produces a long-lasting immunity, similar to that acquired through natural infection. Booster vaccinations are probably not necessary.

Commissioned article

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-1004536
 Z Allg Med 2008; 84: 153–156
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 1433-6251

Korrespondenzadresse

A. Kind
 Arzt für Allgemeine Medizin
 FMH
 Steigstraße 88
 8200 Schaffhausen
 kind@kanton.sh

Die erfolgreiche Impfung gegen die Zeckenzephalitis FSME (Frühsommer-Meningo-Enzephalitis) erzeugt analog zur durchgemachten Krankheit eine vermutlich jahrzehntelange Immunität gegen die neurologischen Komplikationen der FSME. Routinemässige Auffrischungsimpfungen sind wahrscheinlich nicht notwendig. Auf die Möglichkeit der Titermessung zur Impfschutzkontrolle bei stark exponierten Personen wird hingewiesen.

Ausgangslage und Fragestellung

Die Inzidenz der Zeckenzephalitis FSME hat in der Schweiz in den letzten Jahren deutlich zugenommen. 2005 sind 202 Fälle gemeldet worden, 100% mehr als der jährliche Durchschnitt der Jahre 1999–2004 [1]. Im 2006 waren es sogar 254 Fälle. Die Impfung gegen FSME wurde von der Bevölkerung bisher nur sehr eingeschränkt in Anspruch genommen. Ein Grund ist möglicherweise die bisherige Empfehlung, dass schon nach wenigen Jahren wieder eine Auffrischungsimpfung durchgeführt werden sollte. Sind so häufige Auffrischungsimpfungen tatsächlich notwendig? In einer Pilotstudie eines Schaffhauser Hausarzt-Qualitätszirkels konnte 2003 festgestellt werden, dass 3–11 Jahre nach der letzten Impfung noch bei 46 von 47 Probanden spezifische Antikörper gegen FSME nachgewiesen werden konnten [3]. Daraus ergab sich die Vermutung, dass der Impfschutz wesentlich länger andauert als bisher angenommen und Auffrischungsimpfungen alle 3 Jahre übertrieben sind. Es stellte sich auch die Frage, ob anstelle von blinden Auffrischungsimpfungen eine serologische Überprüfung des Impfschutzes allenfalls sinnvoll wäre.

Methode

In 47 Hausarztpraxen in Schaffhausen und Umgebung, einem Gebiet, wo die FSME endemisch vorkommt, wurden von Januar 2004 bis Juni 2005 Erwachsene und Kinder in die Studie aufgenommen, die sich für eine FSME- Auffrischungsimpfung angemeldet hatten oder die dafür aufgeboten worden waren. Die Probanden mussten vorgängig drei oder mehr Impfungen mit dem Impfstoff FSME Immun® (Firma Baxter AG) erhalten haben. Die letzte Injektion musste mindestens 3 Jahre zurückliegen. Wenn sie einverstanden waren, anstatt der empfohlenen blinden Auffrischungsimpfung vorgängig eine Bestimmung der FSME- Antikörper durchzuführen, wurden sie in die Studie eingeschlossen. Die Titermessungen wurden von 6 verschiedenen Großlabors durchgeführt, dem jeweiligen Referenzlabor der teilnehmenden Ärzte. Es gab bisher sechs verschiedene kommerzielle ELISA Testkits zur Bestimmung von FSME Antikörpern auf dem schweizerischen Markt. Die teilnehmenden Labors waren jedoch bereit, die Titermessungen einheitlich mit dem am häufigsten verwendeten ELISA Enzygnost TBE® der Firma Dade Behring Marburg durchzuführen. Drei Labors mussten zu diesem Zweck die Methode wechseln. Bestimmt wurden ausschliesslich die IgG-Antikörper gegen FSME-Viren. Das Test-Antigen dieses Testkits ist identisch mit dem Impf-Antigen und dem Antigen des Wildvirus, ein Titerresultat von 8U/ml und höher gilt nach Angabe des Testherstellers als positiv, ein Resultat von 5 bis 7U/ml als grenzwertig. Bei einem Resultat unter 16U/ml wurde den Probanden eine Auffrischungsimpfung empfohlen. Die teilnehmenden Ärzte meldeten die Resultate gleichzeitig an den

Tab. 1 FSME-Antikörperwerte nach mindestens 3 FSME-Impfungen 3 oder mehr Jahre nach der letzten Impfung

	n	GMT* (U/ml)	Anzahl mit positivem Antikörpernachweis (prozentualer Anteil)
Total	673	52,2	615 (91%)
nach Altersgruppen			
unter 20 Jahre	87	115,3	86 (99%)
20–59 Jahre	424	52,3	390 (92%)
60 Jahre oder mehr	162	31,4	139 (86%)
nach Anzahl Impfungen			
3 Impfungen	288	34,8	253 (88%)
4 Impfungen oder mehr	385	68,4	362 (94%)

*GMT: Geometrisches Mittel der Titerwerte

Projektleiter und in Kopie an die Sektion Impfungen des Bundesamtes für Gesundheit BAG in Bern. Die Titerresultate wurden aufgeschlüsselt nach Anzahl früher durchgeführter Impfungen und Anzahl Jahre seit der letzten Impfung. Berechnet wurden das geometrische Mittel der Antikörperwerte und die prozentualen Anteile von positiven Titerresultaten. Für den Vergleich von Mittelwerten wurde ein Zweistichproben-t-Test verwendet. Die Titerresultate wurden logarithmisch transformiert für eine Analyse der Abhängigkeit der Titerhöhe vom Intervall seit der letzten Impfung. Die Teilresultate von 2004 wurden bereits publiziert [4], ebenso eine Diskussion zu Sensitivität und Spezifität des verwendeten ELISA Enzygnost TBE®.

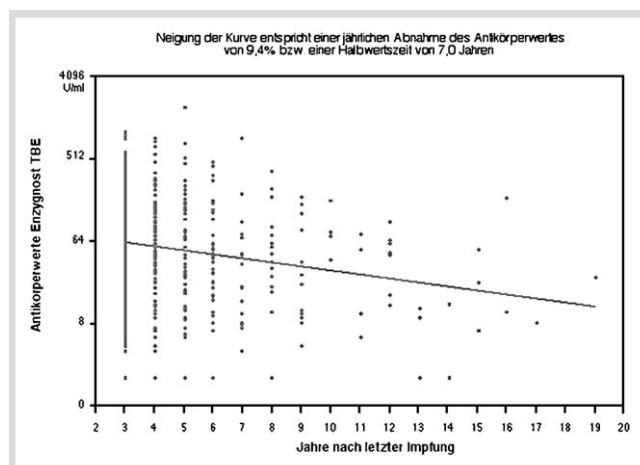
Resultate

Insgesamt erfüllten 673 Probanden mit Resultaten der FSME-Antikörperbestimmung alle Einschlusskriterien. Die Antikörperwerte lagen im Bereich von kleiner als 5 und 1835 U/ml (geometrisches Mittel 51,2 U/ml); 615 (91%) wiesen positive Titerwerte (über 8 U/ml) auf. Jüngere Probanden wiesen im Durchschnitt häufiger positive und höhere Antikörperwerte auf als ältere: Von den unter 20-Jährigen wurden 99% positiv getestet, von denjenigen über 60 Jahren 86% (● **Tab. 1**). Eine Grundimmunisierung mit 3 Impfungen ohne spätere Auffrischung hatten 288 Probanden erhalten. Diese wiesen signifikant tiefere Antikörperwerte auf als diejenigen, die 4 oder mehr Impfdosen erhalten hatten (geometrisches Mittel 34,8 U/ml gegenüber 68,4 U/ml; $p < 0,0001$). Aber auch nach nur 3 Impfdosen wiesen 88% der Untersuchten positive Antikörperwerte (über 8 U/ml) auf (gegenüber 94% nach 4 und mehr Impfungen) (● **Tab. 1**). Mit zunehmendem Abstand seit der letzten Impfung fanden sich niedrigere Antikörperwerte. Dieser Trend war statistisch signifikant ($p < 0,0001$). Aber auch 6–9 Jahre nach der letzten Impfdosis wiesen noch 92% positive Antikörperwerte auf. Bei 29 Probanden lag die letzte Impfung mehr als 10 Jahre zurück und auch bei diesen wurden noch 25 (86%) positiv getestet (● **Tab. 2**). Der Trend zu niedrigeren Antikörperwerten mit zunehmendem Abstand seit der letzten Impfdosis folgte einer Kurve, deren Neigung einer mittleren jährlichen Abnahme der Antikörperwerte um 9,4% beziehungsweise einer Halbwertszeit der Antikörperwerte von 7 Jahren entspricht (● **Abb. 1**). Die Neigung dieser Kurve war etwas flacher bei Probanden, die nur 3 Impfdosen erhalten hatten (mittlere jährliche Abnahme von 5,8%) als bei

Tab. 2 FSME-Antikörperwerte in Abhängigkeit von Anzahl erhaltener FSME-Impfungen und zeitlichem Abstand von der letzten Impfung

	n	GMT* (U/ml)	Anzahl mit positivem Anti- körpernachweis (prozentualer Anteil)
gesamte Gruppe	673	52,2	615 (91%)
3–5 Jahre nach der letzten Impfung	560	55,9	513 (92%)
6–9 Jahre nach der letzten Impfung	84	37,1	77 (92%)
10 Jahre oder mehr nach der letzten Impfung	29	23,5	25 (86%)
Untergruppe mit 3 Impfungen			
3–5 Jahre nach der letzten Impfung	226	38,0	199 (88%)
6–9 Jahre nach der letzten Impfung	42	23,3	36 (86%)
10 Jahre oder mehr nach der letzten Impfung	20	30,0	18 (90%)
Untergruppe mit 4 Impfungen oder mehr			
3–Jahre nach der letzten Impfung	334	72,8	314 (94%)
6–9 Jahre nach der letzten Impfung	42	59,1	41 (98%)
10 Jahre oder mehr nach der letzten Impfung	9	13,8	7 (78%)

* GMT: Geometrisches Mittel der Titerwerte

**Abb. 1** Antikörperwerte in Abhängigkeit vom Abstand seit der letzten Impfung N=673.

denjenigen die 4 oder mehr Impfdosen erhalten hatten (mittlere jährliche Abnahme von 11,4%; $p=0,19$).

Diskussion

Die Erfahrungen in Österreich – Antikörpernachweis und Impfschutz

Österreich war in den letzten 30 Jahren von der FSME-Epidemie wesentlich stärker betroffen als die Schweiz, wo nur etwa ein Fünftel der Wohnbevölkerung exponiert ist. Vor 1980 (vor Einführung der FSME-Impfung) registrierte man in Österreich jährlich 500–700 FSME-Fälle [6]. Im Jahre 2000 (2001) erkrankten von den 1,2 Mio Nicht-Geimpften 58 [50] Personen, von den über 6,5 Mio Geimpften im gleichen Zeitraum 2 [4] Personen an FSME [6]. Das ergibt für Geimpfte eine Rest-Erkrankungswahrscheinlichkeit in der Größenordnung von jährlich 0,5 Fällen auf 1 Million, also extrem selten. Gleichzeitig lässt sich abschätzen,

dass die Durchimpfung der 6,5 Millionen Personen in Österreich einen Nutzen von zwischen 400 und 600 jedes Jahr vermiedenen FSME-Fällen gehabt haben dürfte. Nun haben wir in der Schweiz in der vorliegenden Querschnittuntersuchung an 673 Personen 3–19 Jahre nach der letzten Impfung festgestellt, dass bei 9% der früher Geimpften ein Titernachweis nicht mehr möglich ist. Rendi-Wagner et al. haben in einer ähnlichen Untersuchung 3–21 Jahre nach der letzten Impfung nur bei 3% der Geimpften ein negatives Resultat gefunden [7]. Die Probanden dieser österreichischen Studie hatten allerdings im Mittel eine Impfdosis mehr erhalten als das von uns untersuchte Kollektiv. Wir wissen nicht, ob in Österreich bei allen 6,5 Mio Geimpften die Empfehlung von Boosterimpfungen (alle drei Jahre) konsequenter befolgt worden war als bei dem von uns untersuchten Kollektiv. Die Empfehlung betreffend Häufigkeit der empfohlenen Boosterimpfungen hatte bis vor 2 Jahren in der Schweiz und in Österreich identisch gelautet. Die Meldezahlen aus Österreich lassen vermuten, dass der Impfschutz trotz negativem Antikörpernachweis erhalten geblieben ist: Ein fehlender Impfschutz bei 3–9% der Geimpften, also bei 200 000–600 000 Personen würde sich rechnerisch in jährlich 10–60 FSME-Fällen bei Geimpften niederschlagen, also rund 3–20 mal häufiger als tatsächlich beobachtet werden. Vermutlich induziert eine erfolgreiche Impfung ein immunologisches Langzeitgedächtnis, welches – analog der Immunität nach durchgemachter FSME-Krankheit – wahrscheinlich über Jahrzehnte schützt. Generelle Boosterimpfungen für Personen mit a priori geringem bis mittlerem Risiko sind vermutlich nicht notwendig und es wäre wahrscheinlich sinnvoller, anstelle von multiplen Boosterimpfungen möglichst allen Personen in Endemiegebieten eine Grundimpfung mit 3 Dosen nahezulegen.

Der Titerabfall nach 3 Impfungen ist nicht ausgeprägter als nach 4 und mehr Impfungen

P. Rendi-Wagner et al. [8] fanden, dass der Titerabfall nach 4 und mehr Impfungen beinahe horizontal verlaufe (jährliche Abnahme um 0,7%), hingegen nach nur 3 Impfungen viel steiler (jährliche Abnahme um 14,6%). Diese Beobachtung konnten wir in unserer Studie nicht wiederholen. Wir fanden zwar einen signifikanten Unterschied bezüglich der Höhe der gemessenen Antikörperwerte nach drei im Vergleich mit vier und mehr Impfungen, der Trend zu niedrigeren Werten mit größerem Abstand seit der letzten Impfung verlief aber nach drei Impfungen sogar etwas flacher als bei denjenigen, die vier oder mehr Impfungen erhalten hatten. Diese Beobachtung trug dazu bei, dass in den aktualisierten Impfeempfehlungen auf die zunächst noch erwogene vierte Impfdosis nur 3 Jahre nach der dreimaligen Grundimpfung verzichtet wurde. Dass der Titerabfall im Kollektiv mit nur 3 Impfungen sogar leicht flacher verläuft, kann daran liegen, dass jüngere Probanden in diesem Kollektiv übervertreten sind. Das mediane Alter in der Gruppe mit 3 Impfungen betrug 44 Jahre, in der Gruppe mit 4 oder mehr Impfungen 50 Jahre.

Welchen Sinn machen Titermessungen?

Da wie oben ausgeführt der Impfschutz nach Absinken der Antikörpertiter unter die Nachweisgrenze noch längst nicht endet, drängt sich umgekehrt die Überlegung auf, dass ein positives Resultat den Nachweis von Impfschutz bedeutet. Eine beruflich exponierte Person kann somit einen Monat nach der dritten Impfung oder zu einem späteren Zeitpunkt den Antikörpertiter bestimmen lassen, um die Serokonversion zu kontrollieren. So werden sich die Betroffenen und deren Arbeitgeber nicht jahre-

lang auf einen Impfschutz verlassen, der vielleicht gar nicht zustande gekommen ist (Non-Responder oder unkorrekte Impfung). Das Restrisiko für eine FSME-Erkrankung ist für Bewohner von Endemiegebieten mit geringem bis mittlerem a priori Risiko (Wanderer, Spaziergänger, Camper) nach dreimaliger Impfung gering, in der Größenordnung von 0,5 bis 1 Fall auf 1 Million Geimpfte pro Jahr. Damit scheint uns eine generelle Empfehlung zur Titermessung nicht sinnvoll.

Neue Impfempfehlung in der Schweiz

Aufgrund der Datenlage wird in der Schweiz seit März 2006 neu empfohlen, dass sich nicht nur Personen mit häufiger Exposition (an ≥ 14 Tagen während der Zeckensaison, sondern alle Bewohner und Besucher der Endemiegebiete, die sich auch nur gelegentlich im Wald aufhalten, dreimal impfen lassen sollten. Das Intervall für spätere Auffrischungsimpfungen wurde neu auf 10 Jahre festgelegt [1]. Die entscheidende Risikoreduktion für eine FSME-Erkrankung aus Public-Health-Sicht geschieht jedoch mit der Durchführung der dreimaligen Grundimpfung bei Personen in Endemiegebieten. Die neue Impfpolitik gegen FSME folgt der Devise, eher möglichst vielen Menschen einen optimalen Schutz zu bieten, als wenigen einen maximalen (und nicht sicher besseren) Schutz. Viele bisher noch Unentschlossene lassen sich nach unserer Erfahrung nun impfen mit der Aussicht auf anhaltenden Schutz.

Danksagung

Wir danken den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten und den Praxisteams für die Teilnahme an der Studie, dem Vorstand des Vereins für Hausarztmedizin des Kantons Schaffhausen für die Unterstützung und dem Bundesamt für Gesundheit, Sektion Impfungen für Unterstützung und Backup der Resultate.

Finanzierung

Unser Projekt stand unter dem Patronat des Vereins für Hausarztmedizin des Kantons Schaffhausen, und entwickelte sich in enger Zusammenarbeit mit dem Schweizerischen Bundesamt für Gesundheit BAG. Die Schweizerische Akademie der medizinischen Wissenschaften stellte einen Förderbeitrag von CHF

8 000 zur Verfügung. Spenden von insgesamt CHF 4 000 der Firmen Dade Behring Marburg, Baxter, Volketswil, Labor Dr. Weber St. Gallen und Labor Risch Schaffhausen wurden für die Durchführung der Studie und die Publikation angenommen.

Laboratorien

- ▼
- ▶ Enzymlabor Dr. Weber, St. Gallen
- ▶ Labor Dr. Risch, Schaan und Schaffhausen
- ▶ Labor Viollier, Basel und Winterthur
- ▶ Labor Team W, St. Gallen
- ▶ Labor Ilamed, Frauenfeld
- ▶ Labor Logolab, Zürich

Erstveröffentlichung

▼
Dieser Artikel erschien bereits in der Schweizerischen Ärztezeitung 2007; 88: 45; 1903–1906.

Literatur

- 1 Bundesamt für Gesundheit (BAG). Empfehlungen zur Impfung gegen Zeckenzephalitis. Bulletin BAG. 2006, Nr.13: 225–31 <http://www.bag.admin.ch/dokumentation/publikationen/01435/01795/index>
- 2 Hartmut J, Ehrlich, et al. Randomized, phase II dose-finding studies of a modified tick-borne encephalitis vaccine: evaluation of safety and immunogenicity. *Vaccine* 2003; 22: 217–223
- 3 Kind A. Wie viele Auffrischungsimpfungen sind notwendig gegen die Zeckenzephalitis FSME (Frühsommermeningitis). *Schweizerische Aerztezeitung* 2004; 16: 844–848 <http://www.saez.ch/pdf/2004/2004-16/2004-16-1268.PDF>
- 4 Kind A. Erfahrungen mit Titermessungen zur Impfschutzkontrolle bei der Zeckenzephalitis FSME. *Primary Care* 2005; 5: 231–235 <http://www.primary-care.ch/pdf/2005/2005-10/2005-10-056.PDF>
- 5 Kaiser, et al. Impfung gegen FSME, wie lange hält der Impfschutz und was bringt die Antikörperbestimmung zur Überprüfung der Immunitätslage. *Zeitschrift für Allgemeine Medizin* 1999; 75: 373–374
- 6 Kunz Ch. TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 2003; 21 (Suppl. 1): S50–S55
- 7 Rendi-Wagner P, et al. Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis – longer than expected? *Vaccine* 2004; 22: 2743–2749
- 8 Rendi-Wagner P, et al. Immunogenicity and safety of a booster vaccination against tick-borne encephalitis more than 3 years following the last immunisation. *Vaccine* 2004; 23: 427–434