

Erfahrungen mit Titermessungen zur Impfschutzkontrolle bei der Zeckenenzephalitis FSME

Eine Studie des Schaffhauser Vereins für Hausarztmedizin

Albert Kind

Die Impfung gegen die Zeckenenzephalitis FSME (Frühsommer-Meningoenzephalitis) erzeugt eine ausgezeichnete und langanhaltende Immunität. Blinde Auffrischungsimpfungen alle 3 Jahre sind wahrscheinlich nicht gerechtfertigt. Die Messung des Antikörper-Titers ist eine ökonomisch interessante Möglichkeit zur Überprüfung des Impfschutzes. Die Arbeit berichtet über die Titermessung bei 357 Geimpften und bei 220 nicht geimpften Kontrollpersonen. Die Aussagekraft von Titermessungen zur Impfschutzkontrolle wird diskutiert.

La vaccination contre l'encéphalite à tiques procure une immunité excellente et durable. Des vaccinations en aveugle tous les trois ans ne sont probablement pas justifiées. Le titrage des anticorps est une possibilité économique intéressante pour tester la protection donnée par le vaccin. Cette étude rapporte les résultats de titrages chez 357 personnes vaccinées et 220 non vaccinées. La discussion porte sur la foi à accorder à ces mesures dans le contrôle de vaccination.

Ausgangslage

Die Zeckenenzephalitis FSME ist eine gefährliche Infektionskrankheit, die auch in einigen Gebieten der Schweiz endemisch ist. In den Jahren 1999–2003 wurden dem Schweizerischen Bundesamt für Gesundheit BAG im Mittel pro Jahr 90 FSME-Fälle gemeldet, mit ansteigender Tendenz in den letzten Jahren [1]. Davon mussten rund zwei Drittel hospitalisiert werden. 2003 verliefen 3 Fälle tödlich. Ähnlich wie bei der Poliomyelitis erkrankt nur ein kleiner Prozentsatz der Infizierten mit neurologischen Komplikationen [2]. In unserer Region wurden bereits 1992 in einer Prävalenzstudie bei rund 4% von 969 zufällig rekrutierten Kontrollpersonen spezifische Antikörper gegen FSME gefunden [3]. Die FSME-Erkrankung hinterlässt eine lebenslange Immunität.

In Österreich läuft seit 1981 eine breit angelegte Durchimpfung der Bevölkerung mit bis zum Jahr 2001 6,7 Mio. vollständig geimpften Personen. Im Jahr 2000 erkrankten in Österreich 2, im Jahr 2001 4 der vollständig Geimpften an FSME (Inzidenz 1:2 Mio). Zum Vergleich: von den schätzungsweise 1,2 Mio. österreichischen Einwohnern ohne Impfschutz erkrankten im Jahre 2000 58 und im Jahr 2001

50 Personen an FSME (Inzidenz 1:20000). Vor Beginn der Impfkampagne (vor 1981) wurden noch jedes Jahr zwischen 500 und 700 FSME-Erkrankungsfälle gemeldet [4].

Fragestellung

Bisher galt in der Schweiz die Empfehlung, nach der Grundimmunisierung alle 3 Jahre eine Auffrischungsimpfung durchzuführen. Eine kleine Pilotstudie von Schaffhauser Hausärzten mit Titermessungen vor Auffrischungsimpfungen zeigte 3 und mehr Jahre nach der letzten Impfung in 46 von 47 Fällen noch einen positiven Titer gegen FSME [5].

Die vorliegende Studie geht nun folgenden Fragen nach:

- Lassen sich die Resultate der Pilotstudie in einem grösseren Kollektiv bestätigen?
- Wie verhalten sich die Titerwerte in Abhängigkeit von Zeit und Anzahl Impfungen?
- Finden sich häufig falsch positive Titer bei nicht Geimpften?
- Zeigen Patienten mit Gelbfieberimpfung häufig falsch positive FSME-Titer?

Eine Kreuzreaktion der ELISA-FSME-Titermessung

mit Antikörpern gegen andere Flaviviren, insbesondere nach einer früheren Gelbfieberimpfung, wird in der Literatur immer wieder als Tatsache genannt [6–9].

Vorgehen

Zur Teilnahme an der Studie angeschrieben wurden Mitglieder des «Schaffhauser Vereins für Hausärzte» und Ärzte des benachbarten Weinlandes, insgesamt rund 85 Praxen.

Bestimmt wurden die FSME-Titer bei allen Personen, welche sich im Zeitraum Februar bis Juni 2004 beim Hausarzt für eine Auffrischungs-Impfung meldeten. Von jedem Teilnehmer wurden Alter, Geschlecht, verwendeter Impfstoff, Anzahl bisher erhaltener FSME-Impfungen, Anzahl Jahre seit letzter Impfung und der gemessene Titer registriert. Je nach Impfstatus wurden die Teilnehmer in die Gruppen «mindestens vollständige Grundimmunisierung (Zeitpunkt 0, 1 und 12 Monate)» oder «unvollständige Grundimmunisierung» eingeteilt.

Als Kontrollkollektiv dienten Patienten, welchen aus anderen Gründen Blut entnommen wurde, oder Personen, welche aufgrund von Informationen aus der Tagespresse eine Titerbestimmung durchführen wollten. Bei den Kontrollpersonen wurde danach gefragt, ob sie nach eigener Einschätzung im bisherigen Leben selten (<10mal), häufig (10–100mal) oder sehr häufig (>100mal) von Zecken gestochen worden waren und ob früher eine Gelbfieberimpfung durchgeführt worden war.

Jeder teilnehmende Arzt war frei darin, an welches externe Labor er das Serum einsandte. Von den beteiligten Laboratorien wurde eine Deklaration über die verwendete Methode zur Titerbestimmung erbeten.

Alle Impfungen waren anamnestisch mit dem Impfstoff FSME-Immun der Firma Baxter geimpft worden. Der Impfstoff Encepur der Firma Berna Biotech ist erst 2001 eingeführt worden.

Zur Titerbestimmung wurde in unserer Untersuchung am häufigsten der ELISA-Test (Enzyme linked immuno sorbent assay) Enzygnost TBE (tickborne encephalitis) der Firma Dade Behring verwendet. Als Grenzwert für ein signifikant positives Resultat nennt die Testbeschreibung eine Titerhöhe von 5 U/ml, definiert als 1,0 MOC (multiple of cut-off).

Resultate

Die Bereitschaft der angeschriebenen Ärztinnen und Ärzte, mitzumachen, war erfreulich hoch. 40 der angeschriebenen rund 85 Praxen teilten Resultate mit. Bei 376 Impfungen (338 vollständig und 38 unvollständig Geimpfte) und bei 220 Kontrollpersonen wurden die Titer bestimmt.

Tabelle 1 zeigt die Anzahl positiver Titer bei Grundimmunisierten und Kontrollen aufgeteilt nach Bestimmungsmethode.

Bei Personen mit vollständiger Grundimmunisierung können in über 95% der Fälle nach 3 Jahren

Tabelle 1. Titermessungen FSME-IgG, Übersicht mit verschiedenen ELISA-Testmethoden.

	Anzahl Probanden	Titermessung positiv
Total Geimpfte	357	
vollständige Grundimmunisierung	339	
unvollständige Grundimmunisierung	19	
Kontrollen	220	
Enzygnost TBE		
Impfungen	294	280
Kontrollen	184	10*
Immunozytm		
Impfungen	34	33
Kontrollen	29	10**
Serion Classic		
Impfungen	10	10
Kontrollen	7	0

* 1 Teilnehmer St.n.FSME-Erkrankung

** 9 Teilnehmer von Arzt, welcher OL-Läufer betreut

Tabelle 2. Titermessungen FSME-IgG, nach ELISA-Testmethode Enzygnost, Geimpfte und Nicht-Geimpfte.

	Anzahl Probanden	Titermessung positiv
Total Geimpfte	313	297
vollständige Grundimmunisierung	294	280
unvollständige Grundimmunisierung	19	17
Total Kontrollen	184	10
mit Gelbfieberimpfung	44	4
<10 Zeckenstiche oder keine Angabe	35	0
10–100 Zeckenstiche	9	4
ohne Gelbfieberimpfung	140	6
<10 Zeckenstiche oder keine Angabe	95	4
10–100 Zeckenstiche	40	2
>100 Zeckenstiche	5	0

Antikörper gegen FSME nachgewiesen werden, bei nichtgeimpften Kontrollen sind positive Titer selten. Mit den Systemen «Immunozytm» und «Serion Classic» wurden nur wenige Messungen durchgeführt (17 bzw. 63).

Die Immunozytm-Bestimmung zeigte mit 10 positiven Titermessungen bei insgesamt 29 Patienten eine auffällig hohe Zahl positiver Kontrollpatienten. Eine Nachforschung ergab, dass 9 von 10 der positiven Seren von einem Arzt stammen, welcher Orientierungsläufer betreut und es sich somit um Seren von

Tabelle 3. Titermessungen FSME IgG nach Enzygnost, nur Geimpfte, aufgeschlüsselt nach Impfstatus und Zeitpunkt der letzten Impfung.

	Anzahl Probanden FSME-Titer			
	>1.0	>2.0	>5.0	
Vollständige Grundimmunisierung	294	280	258	205
total 3 Impfungen	128	115	104	77
letzte vor				
3 Jahren	73	69	64	47
4 Jahren	18	15	15	13
5–7 Jahren	25	21	17	11
8–10 Jahren	6	5	5	4
>10 Jahren	6	5	3	2
total 4 Impfungen	57	57	48	35
letzte vor				
3 Jahren	39	39	32	22
4 Jahren	6	6	6	5
5–7 Jahren	9	9	7	6
8–10 Jahren	2	2	2	2
>10 Jahren	1	1	1	0
total 5 und mehr Impfungen	109	108	106	93
letzte vor				
3 Jahren	75	74	73	65
4 Jahren	18	18	17	15
5–7 Jahren	13	13	13	11
8–10 Jahren	3	3	3	2
unvollständige Grundimmunisierung	19	17	14	13
2 Impfungen	14	13	10	9
letzte vor				
3 Jahren	5	5	4	3
4 Jahren	6	6	5	5
5–7 Jahren	2	2	1	1
8–10 Jahren	1	0	0	0
1 Impfung	5	4	4	4
letzte vor				
3 Jahren	1	1	1	1
4 Jahren	3	2	2	2
> 10 Jahren	1	1	1	1

Patienten mit vermutlich häufigem Zecken-Kontakt handelt.

Die Titermessungen mit dem Enzygnost TBE konnten differenzierter analysiert werden (Tab. 2 und 3). Mit dem ELISA Enzygnost TBE wurden 313 Geimpfte untersucht, 294 haben mindestens 3 Impfungen erhalten (vollständige Grundimmunisierung). Von diesen zeigten 280 (95%) positive FSME-Titer (Tab. 2).

Von den 184 Kontrollen mit Enzygnost zeigten 10 positive Titer, in einem Falle handelte es sich um einen Patienten mit bekanntem St. n. FSME-Erkrankung. Es zeigte sich keinerlei Korrelation eines positiven Resultats mit einem St. n. Gelbfieberimpfung. In der Untergruppe der Gelbfiebergeimpften mit Angabe von seltenen Zeckenstichen hatte kein einziger ein positives Resultat. Dagegen zeigten Personen mit der Angabe von zahlreichen Zeckenstichen positive Titer.

Tabelle 3 stellt die Titermessungen in Abhängigkeit von Impfstatus und Zeitpunkt der letzten Impfung dar.

Unsere Resultate zeigen, dass bei 73 Patienten mit vollständiger Grundimmunisierung allein (erst 3 Impfungen) nach 3 Jahren in 69 Fällen Antikörper gegen FSME nachgewiesen werden können. Nach 4 bzw. 5 FSME-Impfungen liessen sich, mit Ausnahme eines einzigen Probanden, bei allen FSME-Antikörper nachweisen, und zwar bis 10 Jahre nach der letzten Impfung.

Auch in der (allerdings kleinen) Gruppe mit einer unvollständigen Grundimmunisierung fanden sich in 17 von 19 Fällen positive Antikörpertiter bis 10 Jahre nach Erstimpfung.

Diskussion

Eine FSME-Erkrankung nach vollständiger Grundimmunisierung ist ein extrem seltenes Ereignis. In der Schweiz sind in den letzten 20 Jahren nur 8 solche Fälle gemeldet worden. In Österreich erkrankten von 6,7 Mio. Geimpften im Jahre 2000 nur 2, im Jahre 2001 4 Personen an FSME. Bezogen auf die berichtete Inzidenz von jährlich rund 50 FSME-Erkrankungen bei den 1,2 Mio. nicht geimpften Einwohnern ergibt sich eine Risikoreduktion um den Faktor 100 [2]. Die Gründe für diese sehr seltenen Impfversager sind nicht bekannt. Ich gehe von der Hypothese aus, dass bei diesen Impfversagern gar nie eine Serokonversion stattgefunden hat (Verwechslung, inaktiver Impfstoff, Non-Responder).

Ist eine «blinde» Booster-Impfung alle 3 Jahre gerechtfertigt?

Bei einer klinisch so erfolgreichen Impfung fragt es sich, ob Auffrischungsimpfungen alle 3 Jahre notwendig sind. 1996–2001 führte das Wiener Institut für Virologie bei 180 Probanden, deren letzte FSME-Impfung 10–18 Jahre zurücklag, eine Titermessung nach einer einzigen Booster-Impfung durch: alle ausser einem 67jährigen (Non-Responder?) hatten einen Titer höher als 300 VIEU (= 2,5 MOC) (zitiert nach [2]). Die Autoren leiten daraus ein über Jahrzehnte funktionierendes immunologisches Langzeitgedächtnis für diese Krankheit ab.

Welcher FSME-Titer ist protektiv?

Vermutlich schützt jeder eindeutig positive Titer. Sogar über das Verschwinden nachweisbarer zirkulierender Antikörper hinaus bleibt die Immunität vermutlich erhalten (analog Hepatitis B?). In unserem Kollektiv mit vollständiger Grundimmunisierung konnten mit dem ELISA-Test Enzygnost bei 5% keine spezifischen Antikörper mehr gemessen werden. Es steht aber klinisch ausser Zweifel, dass eine vollständige Grundimmunisierung das Risiko, an FSME zu erkranken, um über 99% reduziert. Bis heute wurde noch kein eindeutiger Fall dokumentiert, bei dem nach vorgängig positivem FSME-Titer eine FSME-Erkrankung aufgetreten wäre. Der Fall eines 58jährigen mit Titer am Grenzwert (1,06 MOC) ist wenig aussagekräftig, weil der Titer erst einen Monat vor Erkrankung und erst noch während eines Status febrilis gemessen wurde [8].

Booster-Impfung nur bei nicht messbaren oder niedrigen Titern?

Als Alternative zur «blinden» Auffrischungsimpfung böte sich eine vorgängige Titerbestimmung an mit einer Auffrischungsimpfung nur für diejenigen, welche eine definierte Titerhöhe, z.B. 1 MOC oder 2 MOC, nicht erreichen.

In unserem Kollektiv hätten bei Personen mit St. n. 5 Impfungen (n = 109) lediglich eine (Titer <1,0 MOC) bzw. 3 Personen (Titer <2,0 MOC) eine Auffrischungsimpfung gebraucht, in der Gruppe mit 4 Impfungen (n = 57) keiner (<1,0 MOC) bzw. 9 (<2,0 MOC) und in der Gruppe mit erst 3 Impfungen (n = 128) 9 (<1,0 MOC) bzw. 24 (<2 MOC).

Wie verlässlich (spezifisch) sind die FSME-Titer?

Bisher wurde der Nutzen der Titermessung zur Impfschutzkontrolle vor allem deshalb angezweifelt, weil die praktisch einfach durchzuführenden ELISA-Testmethoden für zuwenig spezifisch angesehen wurden [6–9]. Die positiven Resultate bei nicht geimpften Kontrollpersonen waren mit Enzygnost

sehr selten, und deren Häufigkeit entspricht der früher festgestellten Prävalenz der stillen Immunisierung durch Kontakt mit dem Erreger [3]. Die früher durchgeführte Gelbfieberimpfung ergab bei 35 Probanden mit anamnestisch seltenen Zeckenstichen kein einziges falsch positives Resultat. Die Vermutung einer Kreuzreaktion mit Antikörpern gegen das Gelbfiebervirus können wir nicht bestätigen.

Welchen Sinn machen Titermessungen zur Impfschutzkontrolle?

Aus klinischer Sicht muss angenommen werden, dass nachweisbare FSME-Titer wirksam gegen eine Infektion schützen und dass die alleinige Grundimmunisierung eine über 99prozentige langanhaltende Schutzwirkung erzeugt (jährliches Restrisiko 1 : 2 Mio. durch unerkannte Non-Responder). Die aktuellen Empfehlungen des BAG zur FSME-Impfung [2] beschränken sich denn auch auf die Angabe, dass 3 Impfungen in >99% eine Serokonversion herbeiführen.

Ein positives Resultat legt den Schluss nahe, dass die Immunantwort definitiv im immunologischen Gedächtnis gespeichert ist, auch wenn die zirkulierenden Antikörper später unter die Nachweisgrenze absinken. Ein Kontakt mit dem Erreger wird die Immunantwort reaktivieren genauso wie eine Boosterimpfung nach 10–18 Jahren [4]. Man darf vermuten, dass dieser Proband nicht zu den (sehr seltenen) Impfversagern gehören wird. Auf weitere Titermessungen und Auffrischungsimpfungen kann somit verzichtet werden, was gegenüber den bisher üblichen blinden Auffrischungsimpfungen alle 3 Jahre eine erhebliche Einsparung ermöglicht.

Die breitere Anwendung von Titermessungen bringt uns in Zukunft zudem mehr Erkenntnisse über das Phänomen des Non-Responders. Ein trotz mehrfacher Impfung negatives Resultat hat den Nutzen, dass die betreffende Person zumindest gewarnt ist. Bei der Berechnung des Nutzens der Impfung muss man bedenken, dass die FSME-Impfung ja auch nicht völlig ohne Risiko ist. Nach Koller wurden der damaligen Schweizerischen Arzneimittel-Nebenwirkungs-Zentrale (SANZ) von 1987 bis 2000 33 neurologische Komplikationen gemeldet. 12 davon mussten hospitalisiert werden [10].

Schlussfolgerung

Für die Bevölkerung mit nur geringer Zeckenexposition genügt wahrscheinlich eine 3malige Grundimmunisierung und dann ist lebenslang keine weitere Aktion notwendig. Der Aufwand für Titermessungen ist ausserhalb von kontrollierten Studien wahr-

scheinlich zu gross (FSME-Restrisiko 1 : 2 Mio./Jahr).

Für Hochrisikopersonen (Orientierungsläufer, Jäger, Grenzbeamte, Förster, Gärtner, Waldbegeher usw.) macht es Sinn, die Immunitätslage zu überprüfen durch Messung des FSME-Titers. Die Titermessung sollte in Zukunft standardisiert durchgeführt und die Daten sollten weiter gesammelt und ausgewertet werden.

Anstelle von alle 3 Jahre vorgenommenen Auffrischungsimpfungen an 300000 schon gegen FSME geimpften Personen in der Schweiz wäre es nutzbringender, die Impfdosen für die noch nicht geimpften exponierten Personen einzusetzen. Mit einer Durchimpfung der Bevölkerung in den Endemiegebieten könnten die FSME-Erkrankungen praktisch vollständig verhindert werden, wie das Beispiel von Österreich zeigt.

Die ELISA-Testmethode Enzygnost zur Messung von Antikörpern gegen FSME ist nach unserer Erfahrung hoch spezifisch und eignet sich gut zur Impfschutzkontrolle.

Dies dürfte auch Arbeitgeber interessieren, die für einen kosteneffizienten Schutz von Risikopersonal verantwortlich sind.

Die Datensammlung zur Impfschutzkontrolle wird auch dieses Jahr fortgesetzt, mit ergänzenden Fragestellungen: Wie häufig sind Non-Responder (Probanden, bei denen auch nach einer Auffrischungsimpfung keine spezifischen Antikörper nachweisbar sind)? Gibt es Kreuzreaktionen der FSME-Titer mit anderen Flaviviren, zum Beispiel Hepatitis C oder Dengue-Fieber? Kolleginnen und Kollegen, die noch mitmachen möchten, können sich melden beim Autor oder beim Sekretariat des Schaffhauser Hausärztereins, Frau H. Roost: samtseminare@swissworld.com.

Dank: Ich bedanke mich herzlich bei allen teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten fürs engagierte Mitmachen und beim Vorstand des Schaffhauser Hausärztereins für das Vertrauen, Dr. Hanspeter Zimmermann vom Bundesamt für Gesundheit, Sektion Impfungen, der dem Projekt von Anfang an beratend zur Seite gestanden ist, und Dr. Ueli Grüninger vom Kollegium für Hausarztmedizin danke ich herzlich für Lektorat und wertvolle Ratschläge. Den unten aufgeführten Laboratorien danke ich für die Unterstützung und die unentgeltlich durchgeführten Titermessungen bei den Kontrollpersonen.

Und ganz speziell bedanken möchte ich mich beim Reviewer Dr. Franz Marty, der sich mit viel Engagement und Sorgfalt mit der Arbeit auseinandergesetzt hat.

Verwendete ELISA-Testmethoden zur Messung von IgG anti FSME

Enzygnost TBE der Firma Dade Behring.
Immunozytm (Progen Biotechnik GmbH Heidelberg)
Serion Classic Würzburg

Laboratorien

Enzymlabor Weber, St. Gallen
Labor Dr. Risch, Schaan und Schaffhausen
Labor Viollier, Basel und Winterthur
Labor Team-W AG, St. Gallen
Labor Prof. Krech, Kreuzlingen
Logolab, Zürich

Literatur

- 1 Auszug aus der Meldestatistik der Abteilung übertragbare Krankheiten BAG (Bundesamt für Gesundheit) Zeckenzephalitis http://www.bag.admin.ch/infreporting/mv/d/frame_d.shtml?tab/ty22.htm Zeckenzephalitis (FSME) Arzt- und Labormeldungen: 1984 – 2001 <http://www.bag.admin.ch/infreporting/gs01/p36.pdf>
- 2 Bundesamt für Gesundheit, Schweizerische Kommission für Impffragen, Empfehlungen zur Impfung gegen Zeckenzephalitis (Frühsommermeningoenzephalitis FSME) (März 2005) http://www.bag.admin.ch/infekt/publ/wissenschaft/d/fsme_empf.pdf
- 3 Fröhlich Th, Schmid B. Prävalenz der stummen Infektion mit FSME-Virus und Borrelia burgdorferi im Kanton Schaffhausen. Eine Studie aus dem Gesundheitsamt des Kantons Schaffhausen, 1992
- 4 Kunz Ch. Et al, TBE vaccination and the Austrian experience, Vaccine 21 (2003): 50–55
- 5 Kind A. Wieviele Auffrischungsimpfungen sind notwendig gegen die Zeckenzephalitis FSME (Frühsommermeningitis) Schweizerische Aerztezeitung 16 (2004): 844–848 <http://www.saez.ch/pdf/2004/2004-16/2004-16-1268.PDF>
- 6 H. Holzmann et al, Correlation between ELISA, Hemagglutination Inhibition, and Neutralization Tests after vaccination against tick-borne encephalitis, Journal of Medical Virology 48 (1996): 102–107
- 7 H. Holzmann, Diagnosis of tick-borne encephalitis, Vaccine 21 (2003): 36–40
- 8 Kaiser et al, Impfung gegen FSME, wie lange hält der Impfschutz und was bringt die Antikörperbestimmung zur Überprüfung der Immunitätslage, Z.Allg.Med. 75 (1999): 373–374
- 9 Koraka P. et al, reactivity of serum samples from patients with a flavivirus infection measured by immunofluorescence assay and ELISA, Microbes and Infection, 4 (2002): 1209–1215
- 10 Koller A. et al, vermutete neurologische Nebenwirkungen der FSME-Impfung: Erfahrungen der Schweizerischen Arznei-Nebenwirkungs-Zentrale (SANZ), Praxis 2002: 159–162

Dr. med. Albert Kind
Arzt für Allgemeine Medizin FMH
Steigstrasse 88
CH-8200 Schaffhausen
kind@kanton.sh