

# Schwere Frühsommermeningoenzephalitis (FSME) sechs Jahre nach korrekter Impfung

## Hätte sie durch Überprüfung der Serokonversion nach Impfung verhindert werden können?

Albert Kind<sup>a</sup>, Sigmund Rüttimann<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Praxis für Allgemeine Medizin, Tropen- und Reisemedizin, Schaffhausen, <sup>b</sup> Abteilung Innere Medizin, Kantonsspital Schaffhausen

### Summary

#### A case of severe tick-borne encephalitis (TBE) 6 years after correct vaccination – could it have been prevented by a search for seroconversion after vaccination?

*The case described affords evidence that even after correct vaccination against tick-borne encephalitis (TBE) it is still possible to develop a severe form of TBE. The reason may be an absent or insufficient vaccine response. For persons over 50 years of age, especially those living in TBE-endemic regions and often exposed to tick bites at work or during leisure activities, it may be useful to search for seroconversion after TBE vaccination and, if there is no vaccine response, to administer one or two further vaccine doses and recommend strict prophylactic measures against tick exposure.*

### Fallbeschreibung

Ein 61-jähriger Kaufmann und Hobby-Pilzsucher klagte Ende September 2007 über Müdigkeit und Kopfschmerzen. Am 2. Oktober 2007 traten Fieber um 38 °C und Doppelbilder auf, und der Patient erbrach sich mehrmals. Wegen weiterer Verschlechterung wurde er am folgenden Tag hospitalisiert. Beim Spitaleintritt am 3. Oktober wirkte der Patient schwer krank, hatte 39,0 °C Fieber und war somnolent. Man fand im Aufnahmezustand einen Meningismus, Doppelbilder sowie einen Spontan- und Blickrichtungsnystagmus. Die übrigen Hirnnerven, die periphere Motorik und die Sensibilität waren unauffällig. Die aufnehmenden Ärzte stellten die Diagnose einer akuten Meningoenzephalitis. Wegen zunehmender Bewusstseins-trübung und respiratorischer Insuffizienz musste der Patient am 5. Oktober auf die Intensivstation verlegt und drei Tage lang maschinell beatmet werden. Nach Rückverlegung auf die Normalstation am 10. Oktober war der Patient noch stark verlangsamt und zittrig. Es fielen Wortfindungsstörungen sowie eine Ataxie und Apraxie auf. Die inzwischen eingetroffenen serologischen Untersuchungen vom 4. Oktober ergaben spezifische IgG-anti-FSME von 68 mU/l (<10), die IgM-anti-FSME waren schwach positiv, die KBR betrug 20 (<10). Die Wiederholung der Serologie zwölf Tage später ergab einen Anstieg der spezifischen KBR auf 80, die IgG-anti-FSME zeigten einen praktisch unveränderten Wert von 63, und die IgM-anti-FSME waren angestiegen von schwach positiv zu positiv. Aufgrund der klinischen und serologischen

Befunde wurde die Diagnose einer akuten FSME gestellt.

Nach ca. dreiwöchigem Spitalaufenthalt erfolgte eine sechswöchige stationäre Neurorehabilitation, nach der sich der Patient neurologisch vollständig erholt hatte und lediglich noch geringe neuropsychologische Residuen aufwies. Er war sechs Jahre vorher lege artis mit drei Dosen FSME-Immun<sup>®</sup> gegen die zeckenübertragene FSME geimpft worden. Vor der aktuellen Erkrankung war im Juni 2007 anlässlich einer Routine-Checkup-Untersuchung das prostataspezifische Antigen-PSA gemessen worden. Dies ermöglichte, aus der Serothek des Labors nachträglich die FSME IgG zu bestimmen: Das Resultat war negativ.

### Diskussion

Es handelt sich um einen Fall einer schweren FSME trotz lege-artis-durchgeführter FSME-Impfung sechs Jahre vorher. Dies wirft grundsätzlich Fragen nach dem Impfschutz, der Häufigkeit solcher Impfdurchbrüche mit schwerem Krankheitsverlauf, nach deren Ursache sowie nach möglichen Strategien zu deren Verhinderung auf. In der Fachinformation [1] wird aufgrund von drei Studien mit insgesamt 420 Probanden die Serokonversionsrate nach drei Impfdosen mit 97,8% angegeben (Streubereich der drei Studien 96,6–100%). In einer kürzlich erschienenen Übersichtsarbeit über die FSME wird der protektive Effekt der Impfung ebenfalls auf über 90% geschätzt [2]. Eine Zusammenschau von serologischen Erhebungen und epidemiologischen Daten lassen eine Impfwirksamkeit von rund 99% vermuten [3]. Schwere Fälle von Impfdurchbrüchen sind bekannt und zumindest teilweise auch publiziert [4–6], scheinen insgesamt aber selten zu sein. Es liegt nahe, den Grund dafür in der nicht ganz 100%-igen Serokonversionsrate zu vermuten.

Auch dem Schweizerischen Bundesamt für Gesundheit BAG wurden in den Jahren 2005–2007 sechs schwere Fälle von FSME trotz dreimaliger Impfung gemeldet (persönliche Mitteilung BAG). «Schwer» bedeutet dabei, dass die Patienten wegen der neurologischen Symptome hospitalisiert werden mussten. Hier stellt sich die Frage, ob es auch Impfdurchbrüche nach nachgewiesener Serokonversion nach FSME-Impfung gibt, also bei

Personen, die eigentlich immun sein sollten. Eine diesbezüglich formal durchgeführte Studie ist uns nicht bekannt. In der Literatur wird über zwei Patienten berichtet, bei denen vor Ausbruch der FSME positive IgG-Antikörper gegen FSME gemessen worden waren [4, 6]. Zwei Einzelfälle in einem Zeitraum von zehn Jahren. Dazu könnten Kreuzreaktionen etwa im Zusammenhang mit einem anderen Flavivirus führen [7]. Aufgrund eigener Erfahrungen dürfte dies jedoch nur selten der Fall sein: Die unerwartet positiven FSME-Titer bei 4% der Ungeimpften korrelierten mit der Angabe von häufigen Zeckenstichen im Endemiegebiet (>10 im bisherigen Leben), jedoch nicht mit einem Status nach Gelbfieberimpfung [8]. Impfdurchbrüche bei Personen mit nachgewiesener Serokonversion nach der Impfung kommen, wenn überhaupt, höchst selten vor. Unseres Wissens ist kein Fall dokumentiert, bei dem sich nach einer explizit zur Impfschutzkontrolle durchgeführten positiven Titerbestimmung später dennoch eine FSME ereignet hätte. Damit stellt sich die Frage, ob und bei welchen Personen es sich lohnen könnte, nach einer Impfung die Immunantwort zu messen, und wann dies erfolgen sollte. Die neue Impfempfehlung des BAG betreffend FSME sieht eine Verlängerung des Booster-Intervalls auf zehn Jahre vor [9]. Stark exponierte Personen könnten von einer Kontrolle der Serokonversion etwa einen Monat nach der Impfung insofern profitieren, dass sie sich nicht zehn Jahre lang auf einen Impfschutz verlassen, der vielleicht gar nicht zustande gekommen ist. Nach einer negativen Impfschutzkontrolle könnte die Serokonversion möglicherweise – analog wie bei der Impfung gegen die Hepatitis B – mit einer vierten und eventuell fünften Dosis erzwungen werden. Dies ist allerdings bisher nicht belegt. Zumindest aber wären diese Personen gewarnt, dass der Impfschutz ungenügend ist und die entsprechenden expositionsprophylaktischen Massnahmen umso wichtiger sind.

Es ist bekannt, dass vor allem ältere Personen nach Impfung weniger zuverlässig eine Immunität ge-

gen FSME aufbauen als jüngere [10, 11]. Es könnte sich also speziell bei Personen älter als 50 Jahre lohnen, die Serokonversion einen Monat nach der letzten Impfung zu kontrollieren. Dies vor allem bei Hochrisikopersonen, die beruflich oder in der Freizeit immer wieder Zeckenstiche erleiden. Deren Risiko für eine FSME ist auch bei grundsätzlich niedriger Impfersagerquote von 1 bis 3% erheblich. Dagegen weisen weniger exponierte Bewohner eines Endemiegebiets auch ohne Impfung ein sehr niedriges Risiko für eine FSME auf (1:1000 über 10 Jahre), weshalb hier bei einer Impfersagerquote von 1 bis 3% und einem konsekutiven Restrisiko von 1 bis 3 Fällen pro 100 000 und 10 Jahre möglicherweise auf eine Überprüfung der Serokonversion verzichtet werden kann [3].

Bei unserem Patienten ist nicht mehr zu eruieren, ob er je einen positiven Impftiter hatte, der im Verlauf der Jahre auf nicht messbare Werte abgesunken ist, oder ob die Impfung vor sechs Jahren gar nicht zur Bildung spezifischer IgG-Antikörper geführt hatte (Non-Response). In beiden Fällen wäre theoretisch eine Erkrankung bei einer früheren Ansteckung schon vor Überschreitung des früher empfohlenen dreijährigen Booster-Intervalls möglich gewesen, ähnlich wie bei den 3 von 6 Fällen mit einer schweren FSME trotz vollständiger Impfung, die dem BAG in den Jahren 2005–2007 gemeldet worden waren, und bei denen der Zeitpunkt der letzten Impfdosis weniger als drei Jahre zurücklag.

Die im Titel gestellte Frage, ob bei unserem Patienten die Erkrankung durch Überprüfung der Serokonversion nach der Impfung hätte verhindert werden können, kann letztlich nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Falls es sich um einen Non-responder handelte, wäre die Antwort möglicherweise ja, weil durch rasche und eventuell repetitive Boosterung vielleicht doch noch eine positive Impfantwort hätte erzeugt werden können. Möglicherweise hätte er sich auch besser schützen und so die Infektion vermeiden können.

#### Literatur

- 1 Arzneimittelkompendium der Schweiz, Ausgabe 2008.
- 2 Lindquist L, Vapalahti O. Tick-borne encephalitis. *Lancet*. 2008;371:1861–71.
- 3 Kind A, Marty F, Ritzmann P, Zimmermann H. Der Impfschutz gegen die Zeckencephalitis hält viel länger als bisher angenommen. *Schweizerische Ärztezeitung*. 2007; 88:1903–6.
- 4 Bender A, Jäger G, Scheuerer W, Feddersen B, Kaiser R, Pfister H-W. Two severe cases of tick-borne encephalitis despite complete active vaccination – the significance of neutralizing antibodies. *J Neurol*. 2004;251:353–4.
- 5 Kleiter I, Jilg W, Bogdahn U, Steinbrecher A. Delayed humoral immunity in a patient with severe tick-borne encephalitis after complete active vaccination. *Infection*. 2007;35:26–9.
- 6 Kaiser R, Neumann-Haefelin D, Hartmann J, Stunder W. Impfung gegen FSME, wie lange hält der Impfschutz und was bringt die Antikörperbestimmung zur Überprüfung der Immunitätslage. *Zeitschr Allgemeinmed ZFA*. 1999;75:373–4.
- 7 Holzmann H, Kund M, Stiasny K, Clement J, McKenna P, Kunz C, Heinz FX. Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition and neutralization test after vaccination against tick-borne encephalitis. *J Med Virol*. 1996;48:102–7.
- 8 Kind A. Erfahrungen mit Titermessungen zur Impfschutzkontrolle bei der Zeckencephalitis FSME. *Primary Care* 2005;5:231–5.
- 9 Bundesamt für Gesundheit, Eidgenössische Kommission für Impffragen. Empfehlungen zur Impfung gegen Zeckencephalitis. *BAG Bulletin*. 2006;13:225–9.
- 10 Hainz U, Jenewein B, Asch E, Pfeiffer KP, Berger P, Grubeck-Loebenstein B. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*. 2005;23:3232–5.
- 11 Rendi-Wagner P, Zent O, Jilg W, Plentz A, Beran J, Kollaritsch H. Persistence of antibodies after vaccination against tick-borne encephalitis. *Int J Med Microbiol*. 2006;296:202–7.