

Impfungen beschäftigen uns alle in der täglichen Praxis zunehmend. Nicht nur sind die Richtlinien zur Impfpraxis ständigen Änderungen unterworfen, auch unsere Patienten wollen immer mehr und bessere Informationen. DoXMedical hat sich daher entschlossen, über Impfungen –

sowohl alltägliche wie auch seltenere – regelmässig in der eigenen Rubrik DoXVaccine zu orientieren. Es freut uns ausserordentlich, dass wir dafür einen kompetenten Partner gefunden haben, nämlich die Division Vaccines & Diagnostics der Firma Novartis Pharma Schweiz AG.

## Neues über die Zeckenzephalitis (FSME) vom 10. Internationalen Jena-Symposium

*Zeitgleich mit den ersten wärmeren Frühlingstagen und zum Auftakt der diesjährigen Zeckensaison fand Mitte März das X. International Jena Symposium on Tick-borne Diseases in Weimar statt. Rund 300 Teilnehmer kamen angereist, um sich auszutauschen, von Mitteleuropa, Russland, Kasachstan, der Ukraine, Türkei, Israel, über die baltischen und skandinavischen Länder bis hin zu den USA und Kanada.*

Pavel Kucera und Michael Endrich

### Lang anhaltender Impfschutz

Den einzigen zuverlässigen Schutz vor einer Infektion mit den FSME-Viren bietet nach wie vor die Impfung. Nach einer Grundimmunisierung mit drei Impfdosen sollten Auffrischungen nach dem ersten Booster gemäss «Arzneimittel-Kompendium der Schweiz» alle drei Jahre erfolgen. In Weimar wurden neuste prospektive Studiendaten präsentiert, die einen lang anhaltenden Impfschutz über fünf und mehr Jahre bestätigen.

Dr. Annelie Plentz aus Regensburg präsentierte Daten von 222 Teilnehmern zwischen 19 und 51 Jahren, welche 12 bis 18 Monate nach der Grundimmunisierung (Encepur N, Schnellschema Tag 0, 7 und 21) die erste Auffrischung mit Encepur N für Erwachsene erhielten. Im Studienverlauf wurden die Antikörpertiter direkt vor der ersten Auffrischung, 3 Wochen danach sowie nach 3 und 5 Jahren bestimmt. Wie die Ergebnisse zeigen, hatten 5 Jahre nach der ersten Auffrischung 171 von den 172 noch erreichbaren Teilnehmern (99%) Antikörpertiter von  $NT \geq 10$  (Schutzkorrelat) im Virusneutralisationstest. Nach 3 Jahren hatte dies für 188 von 190 Teilnehmern zugefallen, was ebenfalls einer Quote von 99 Prozent entspricht (1).

Serologische Untersuchungen hatten ausserdem gezeigt, dass vor Beginn der Grundimmunisierung von den jetzt ausgewerteten 172 Teilnehmern bereits 13 Teilnehmer seropositiv für FSME-Antikörper waren, also schon eine natürliche Infektion vor der Immunisierung durchgemacht hatten. 159 Personen waren zu Beginn der Studie seronegativ und damit ohne vorherigen Kontakt zum Virus. Eine nach diesen beiden Gruppen getrennte Analyse der Entwicklung der Antikörpertiter ergab, dass keine relevanten Unterschiede in der langfristigen Kinetik der Immunantwort zwischen den beiden Gruppen bestanden: Nach 5 Jah-



Marktplatz in Weimar

ren betrug der durchschnittliche Antikörpertiter (geometric mean titers, GMT) bei den ursprünglich seronegativen Teilnehmern 297 (95%-KI: 246–359) und bei den ursprünglich seropositiven Teilnehmern 185 (95%-KI: 94–365). Frühere Studien hatten bereits gezeigt, dass eine Immunisierung mit Encepur N Antikörpertiter in der gleichen Höhe induziert, wie sie auch nach einer natürlichen Infektion beobachtet werden.

Ebenfalls für ein längeres Boosterintervall von mindestens 5 Jahren sprach sich Dr. Maria Paulke-Korinek aus Wien aus. 430 Studienteilnehmer mit einer dokumentierten Grundimmunisierung (nicht weniger als 3 Dosen) wurden nach erfolgter Auffrischung jährlich serologisch untersucht. Teilnehmer, die eine weitere Impfdosis erhalten hatten, oder deren Antikörperkonzentration unter die Schutzkonzentration ( $NT \geq 10$ ) fiel, wurden von der Langzeitbeobachtung ausgeschlossen. Nach 5 Jahren ( $n = 225$ ) betrug die Seroprotektionsrate 100 Prozent und nach 6 Jahren ( $n = 195$ ) 98,5 Prozent. Sowohl bei jüngeren Personen wie auch bei Personen über 60 Jahre konnten hohe mittlere geometrische Titer

(GMT) neutralisierender Antikörper festgestellt werden (Abbildung).

### Männer erkranken leichter an FSME als Frauen

Männer haben ein etwa doppelt so hohes Risiko, an einer FSME zu erkranken, als Frauen. Die ebenfalls durch Zecken übertragene Lyme-Borreliose hingegen trifft das weibliche Geschlecht etwas häufiger. Dies zeigt eine von Dr. Eckhardt Petri aus Marburg vorgestellte Studie. Sie widerlegt damit die bisherige Vermutung, dass Männer deshalb häufiger von FSME betroffen sind, weil sie sich mehr in der freien Natur aufhalten. Analysiert wurden alle Fälle von FSME ( $n = 2263$ ) und Lyme-Borreliose ( $n = 29538$ ), die in Deutschland in den Jahren 2001 bis 2007 gemeldet wurden.

Das relative Risiko, an einer FSME zu erkranken, beträgt für Männer im Vergleich zu Frauen demnach 1,9; für die Borreliose dagegen liegt das relative Risiko für Frauen im Vergleich zu Männern bei 1,2. Ebenfalls gegen die Expositionstheorie spricht die Altersverteilung der FSME: «Schon in der frühen Kindheit, also in einem Alter, in dem man nicht davon aus-

gehen kann, dass sich Knaben häufiger draussen im Wald aufhalten als Mädchen, haben wir ein deutlich erhöhtes relatives Risiko für das männliche Geschlecht gefunden», erläuterte Dr. Petri. Daten aus Tschechien, die unabhängig von der genannten Studie erhoben wurden, bestätigen diese Ergebnisse: Im gleichen Zeitraum traten dort 4611 FSME-Fälle auf, und das relative Risiko für eine FSME-Erkrankung für Männer im Vergleich zu Frauen betrug 1,6. Dagegen lag bei der Borreliose, basierend auf 25 728 gemeldeten Fällen, das relative Erkrankungsrisiko für Frauen bei 1,2. Als Grund für die Unterschiede zwischen den Geschlechtern vermuten die Autoren systemische Ursachen wie zum Beispiel einen noch nicht definierten hormonellen Faktor, welcher das adaptive Immunsystem beeinflussen könnte (2).

### Risikogebiete im Norden Deutschlands und im Osten Frankreichs

In der Ausgabe DoXMedical 1/09 wurden verschiedene Methoden zur Erfassung und Definition von FSME-Risikogebieten vorgestellt. Die meisten Länder definieren Risikogebiete ausschliesslich auf der Basis von gemeldeten Erkrankungsfällen in der Bevölkerung. Ergänzend dazu wäre es sinnvoll, die Präsenz von FSME auch über andere Kanäle festzuhalten.

Die Meinung der letzten 15 Jahre, dass der Nordosten Deutschlands keine FSME kennt, muss revidiert werden. In drei Regionen in Mecklenburg-Vorpommern wurden während des Frühjahrs 2007 Zeckennymphen von Ixodes ricinus systematisch gesammelt und im Labor auf RNA hin untersucht. Jede 40. Zecke hatte einen FSME-RNA-positiven Befund. Es bleibt somit eine Frage der Zeit, bis erste Erkrankungsfälle gemeldet werden.

Das Ziel einer anderen Arbeit war es, in zehn Regionen im Bundesland Brandenburg 563 Waldarbeiter zu befragen und serologisch zu untersuchen. Die Prävalenz natürlich erworbener Antikörper gegen FSME in dieser Population lag bei durchschnittlich 9 Prozent. Diese Zahl ist vergleichbar mit dem Seroprävalenzwert, der in den Jahren 1997 bis 1999 bei Waldarbeitern in Gebieten mittleren FSME-Risikos in Baden-Württemberg gefunden wurde. Daraus lässt sich schliessen, dass FSME-Infektionen in Brandenburg nicht so selten sein sollten wie bisher angenommen.

Die Forschungsgruppe um Genevieve Abadia (3) untersuchte Waldarbeiter im Osten von Frankreich nach einem ähnlichen Verfahren hinsichtlich Lyme-Borreliose und FSME. Die Seroprävalenz gegen FSME bei den Nicht-Geimpften fiel je nach Gebiet unterschiedlich aus, lag gesamthaft betrachtet mit 3,4 Prozent aber deutlich über bisher vermuteten Werten und war mit 5,5 Prozent am höchsten im Raum Elsass.

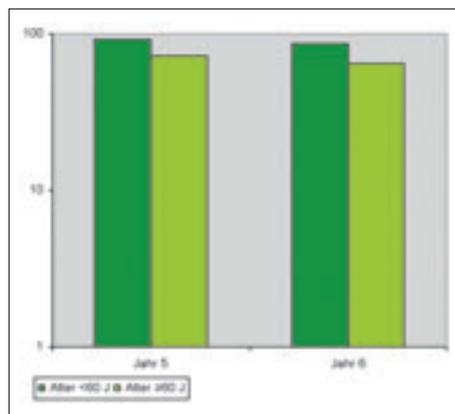


Abbildung:  
Mittlere geometrische Titer (GMT) neutralisierender Antikörper 5 und 6 Jahre nach Auffrischung bei Personen unter 60 Jahren sowie bei 60-Jährigen und älteren Personen

## Neues über die Zeckenzephalitis (FSME) vom 10. Internationalen Jena-Symposium

### FSME-Ausbruch durch Konsum von Frischkäse aus nicht pasteurisierter Ziegenmilch

In der Regel erfolgt die Übertragung des FSME-Virus auf den Menschen durch den Stich infizierter Zecken. Eine andere, zwar seltenere, aber offensichtlich sehr effiziente Übertragungsrouten ist der Genuss von nicht pasteurisierter Milch beziehungsweise Milchprodukten, insbesondere von Ziegenmilch. Vor Kurzem ereigneten sich eine Reihe solcher Infektionen in einem bekannten FSME-Endemiegebiet in Vorarlberg, welche am Jena-Symposium von Prof. Franz X. Heinz vorgestellt wurden:

Am 20. Juni 2008 stieg ein Senner in Vorarlberg auf seine Alm, die sich in 1564 Meter ü.M. befindet, und verliess diese erst wieder am Abend des 12. Juli, da er sich unwohl fühlte und den Notarzt aufsuchten wollte. Dort angekommen, zeigte er eine unspezifische Symptomatik und klagte über Unterbauchbeschwerden und Beinschmerzen. Am darauffolgenden Tag wurde er mit Verdacht auf grippalen Infekt und Kopfschmerzen stationär aufgenommen. Bei der Untersuchung von Serum und Liquor auf neurotrope Viren stellte sich heraus, dass eine FSME-Infektion vorlag. Die Anamnese ergab, dass der Patient nicht gegen FSME geimpft war. Einen Zeckenstich im Zeitraum der letzten Tage und Wochen hatte er nicht bemerken können. Allerdings gab er an, Frischkäse, den er selbst aus unpasteurisierte Ziegen- und Kuhmilch hergestellt hatte, konsumiert zu haben. Der Verdacht einer oralen Übertragung des FSME-Virus erhärtete sich durch seine Aussage, dass seine Schwiegereltern, die zwar nicht auf der Alm gewesen waren, aber von demselben Ziegenfrischkäse gegessen hatten, mit grippeähnlichen Symptomen und Kopfschmerzen ebenfalls stationär behandelt wurden. In beiden Fällen wurde serologisch eine frische Infektion mit dem FSME-Virus nachgewiesen. Von demselben Käse hatten auch die Ehefrau des Indexfalles und eines seiner Kinder sowie ein befreundetes Ehepaar gegessen. Mit nur einer Ausnahme kam es in allen Fällen zu FSME-Virus-Infektionen, von denen 1 wie beim Indexpatienten biphasisch und 2 weitere asymptomatisch verliefen. Bei der Ausnahme handelte es sich um eine Frau, die den Käse sofort wieder erbrochen hatte. Insgesamt haben sich 6 Personen durch den Genuss des Ziegenkäses infiziert, 4 davon sind an einer FSME erkrankt und wurden hospitalisiert, und nur 2 zeigten einen klinisch inapparenten Verlauf. Keine dieser Personen war gegen FSME geimpft.

Wie sich in der Folge herausstellte, hatte auch die Ziege, deren Milch für die Herstellung des Ziegenfrischkäses verwendet worden war, spezifische, neutralisierende Antikörper gegen das FSME-Virus im Serum. Da die Ziege nur auf dieser Alm lebt, muss eine Infektion an diesem Ort stark vermutet werden. In der Milch konnte zum Untersuchungszeitpunkt kein FSME-Virus mehr nachgewiesen werden, und auch drei nachfolgende Käseproduktionen waren bereits wieder frei von FSME-Virus. Weiter wurden auch Seren von 4 auf dieser Alm lebenden Hausschweinen untersucht, denen die bei der Käseherstellung entstehende Molke und die Käsereste verfüttert worden waren. In

2 Fällen konnten auch bei den Schweinen spezifische, neutralisierende Antikörper gegen FSME nachgewiesen werden, die für eine FSME-Infektion der Tiere sprechen.

Dieser FSME-Ausbruch ist in mehrerer Hinsicht bemerkenswert: So zeigt er, dass a) die orale Übertragungsrouten sehr effizient ist; b) Zecken in immer höhere Lagen vordringen (in diesem Fall waren sie für die Infektion der Ziege verantwortlich); c) in den Endemiegebieten generell ein Risiko der FSME-Virus-Infektion durch

den Konsum von nicht pasteurisierten Ziegenmilch und -produkten bestehen kann.

Wichtig zu wissen: Diese Infektionen wären durch die Impfung gegen Frühsommer-Meningoenzephalitis vermeidbar gewesen! ♦

#### Kontaktadresse:

Pavel Kucera  
Division Novartis Vaccines & Diagnostics  
Novartis Pharma Schweiz AG  
Monbijoustrasse 118, 3007 Bern  
E-Mail: pavel.kucera@novartis.com

#### Literatur:

1. Plentz A, Jilg W, Schwarz TF, Kuhr HB, Zent O. Long-term persistence of tick-borne encephalitis antibodies in adults 5 years after booster vaccination with Encepur Adults. *Vaccine* 2009; 27: 853-856.
2. Petri E, Beran J. Gender is a Risk factor getting TBE in Germany and in the Czech Republic. Poster at the X. International Jena Symposium on Tick-borne Diseases, March 2009, Weimar, Germany.
3. Thorin C, et al. Séroprévalence de la borréliose de Lyme et de l'encéphalite à tiques chez des professionnels exposés dans le Grand Est de la France. *Médecine et maladies infectieuses* 2008; 38: 533-542.