

Steckbrief Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) Impfstoff

Zusammensetzung, Herstellung

Derzeit sind **FSME Impfstoffe von zwei Herstellern**, jeweils in einer **Kinder – und einer Erwachsenenendosis** zugelassen:

1. FSME-Immun Erwachsene®, FSME-Immun 0,25 ml Junior®

Bei diesem Impfstoff der Firma Baxter Vaccine Wien, der seit mehr als 20 Jahren mit Erfolg eingesetzt wird, handelt es sich um eine **formalininaktivierte Ganzvirus-Totvakzine** basierend auf dem westlichen FSME-Virusstyp (Stamm Neudörfl). Zur Impfstoffherstellung wird das Virus auf embryonalen Hühnerzellen gezüchtet, dann mit Formaldehyd inaktiviert und anschließend durch eine kontinuierliche Dichtegradienten-Zentrifugation hochgereinigt und konzentriert. Eine Impfdosis (0,5 ml Suspension) enthält 2,0-2,75 µg FSME-Virusantigen, 1,0 mg Aluminiumhydroxid als Adjuvans und 0,5 mg Humanalbumin als Stabilisator, sowie ≤ 0,005 mg Formaldehyd und Protaminsulfat. Seit 1999 ist nun mehr ein konservierungsmittelfreier Impfstoff im Handel.

Der Impfstoff FSME-Immun 0,25 ml Junior ist für Kinder bis zum vollendeten 16. Lebensjahr vorgesehen und enthält im halben Volumen (0,25 ml) auch nur die halbe Antigenmenge von 1,0-1,38 µg.

Der FSME-Impfstoff der Firma Baxter (früher Immuno) wurde seit 1990 in seiner Herstellung mehrmals verbessert bzw. verändert. Das für die Produktion auf embryonalen Hühnerzellen verwendete Saatvirus stammte ursprünglich aus dem Hirn von Babymäusen, zur Stabilisierung enthielt der Impfstoff Humanalbumin und bis 12/1998 zur Konservierung 0,05 mg Thiomersal. Ab 01/1999 wurde der Impfstoff ohne Thiomersal abgefüllt. Ab 01/2000 wird als Saatvirus ein mehrfach auf embryonalen Hühnerzellen passagiertes Virus verwendet (chick-chick derived). Zugleich wurde auch der Stabilisator Humanalbumin weggelassen (FSME-Impfstoff TicoVac), was vor allem bei Erstimmunisierungen von Kindern zu einer unerwarteten Zunahme der Nebenwirkungen wie Fieber und Fieberkrämpfe führte. Daher wurde ab 01/2001 wieder Humanalbumin als Stabilisator beigegeben (FSME Immun neu) und damit das ursprüngliche bekannt gute Verträglichkeitsprofil wieder erzielt (1).

2. Encepur 0,5 ml®, Encepur 0,25 ml für Kinder

Ein zweiter effizienter **formalininaktivierter FSME-Ganzvirus-Totimpfstoff** (Chiron Behring, Marburg, Deutschland) wurde 1991 in Deutschland registriert, seit 1999 ist er für Personen ab dem 12. Lebensjahr auch in Österreich zugelassen. Dieser Impfstoff basiert auf dem aus Deutschland stammenden FSME-Virusstamm K23, der genetisch nur minimale Unterschiede zum oben genannten Stamm Neudörfl aufweist. Er wird auf Hühnerembryozellen hergestellt, mit Formalin inaktiviert und an Aluminiumhydroxid adsorbiert. Eine Impfdosis enthält in 0,5 ml 1,5 µg FSME-Virusantigen, 1,0 mg Aluminiumhydroxid als Adjuvans, Sucrose als Stabilisator, max. 0,01 mg Formaldehyd und ist konservierungsmittelfrei. Der Impfstoff Encepur 0,25 ml für Kinder ist für die Anwendung bis zum vollendeten 12. Lebensjahr vorgesehen und enthält im halben Volumen (0,25 ml) auch nur die halbe Antigenmenge von 0,75 µg.

Das früher als Stabilisator enthaltene Polygelin (= Rindergelatine, max. 5 mg) hat (in Deutschland) auf Grund von IgE-vermittelten allergischen Reaktionen bei Kindern zu einer

vorübergehenden Rücknahme der Anwendung bei Kindern bis zum 12. Lebensjahr geführt und ist inzwischen durch (nebenwirkungsfreie) Sucrose ersetzt worden(2, 3).

Anwendung

Zur **Grundimmunisierung** werden mindestens zwei Dosen im Abstand von vier bis 12 Wochen und eine dritte Dosis neun bis 12 Monaten später verabreicht. Während der Sommermonate, der Zeit der Zeckenaktivität, wird beim Impfstoff der Firma Baxter auch ein verkürztes Impfschema angewendet, wobei die beiden ersten Teilimpfungen im Abstand von 14 Tagen verabreicht werden, die dritte Impfung erfolgt wieder 9 bis 12 Monate nach der 2. Teilimpfung. Beim Impfstoff der Firma Chiron-Behring wird für diese Zeit ein anderes Impfschema, die sogenannte „Schnellimmunisierung“ angegeben, mit 3 Impfungen am Tag 0, Tag 7 und Tag 21 und einer Boosterimpfung 12 bis 18 Monate nach 1. Impfung (2).

Die Impfung wird **intramuskulär** verabreicht, vorzugsweise in den Oberarm (M. deltoideus), bei Kindern bis zu 18 Monaten erfolgt die Injektion in den Oberschenkel (M. vastus lateralis).

Bisher sind **Auffrischungsimpfungen** in dreijährigem Abstand empfohlen. Auf Grund von neuen Untersuchungen (4) und der bisherigen Erfahrung (5) hat man sich in **Österreich** dazu entschlossen, die Impfpflicht ab dem Jahr 2004 dahingehend zu ändern, dass bei Personen jünger als 60 Jahre nach der Grundimmunisierung (3 Teilimpfungen s.o.) und der ersten Boosterimpfung nach 3 Jahren die Intervalle für die weiteren Auffrischungsimpfungen dann auf alle 5 Jahre auszudehnen. Ein solches Vorgehen wird in Deutschland derzeit jedoch noch nicht empfohlen, weil bislang prospektive Langzeitstudien fehlen, die nachweisen, dass der Impfschutz tatsächlich fünf Jahre gewährleistet ist. Auffrischungsimpfungen werden daher weiterhin jeweils drei Jahre nach der letzten Impfung empfohlen. Bei Personen, die älter als 60 Jahre sind, wird auch in Österreich das bisherige Schema mit den Auffrischungsimpfungen alle 3 Jahre beibehalten oder eine FSME-IgG Antikörper Titeruntersuchung empfohlen (Cave: Flavivirus-kreuzreagierende Antikörper).

Wird ein Impftermin versäumt, genügt eine einmalige Wiederimpfung, wenn zwischen der 1. und 2. Teilimpfung nicht mehr als ein Jahr und zwischen der 2. oder 3. Teilimpfung bzw. einer Auffrischungsimpfung nicht mehr als acht Jahre liegen. Werden diese Intervalle überschritten, muss entweder wieder neu begonnen, oder, was vorzuziehen ist, eine Boosterimpfung gegeben und der Impferfolg frühestens 14 Tage später durch einen spezifischen Antikörpernachweis überprüft werden.

Die verfügbaren FSME-Impfstoffe sind ausgezeichnet immunogen, die Serokonversionsraten liegen bei beiden Impfstoffen bei nahezu 100 %. Die Schutzwirkung der FSME-Impfung in Österreich, einem Land in dem mehr als 85% der Bevölkerung gegen FSME geimpft sind, lässt sich heute durch epidemiologische Daten und zwar durch den Vergleich der Erkrankungshäufigkeit unter den Geimpften mit jener in der ungeimpften Bevölkerung demonstrieren. Sie liegt mindestens bei 97-99 % (5).

Verträglichkeit:

Seit 1980 wurden allein in Österreich mehr als 35 Millionen Dosen des Impfstoffes appliziert. Die Impfung ist sehr gut verträglich. Am häufigsten kommen Schmerzhaftigkeit, Schwellung und/oder Rötung an der Impfstelle (>10%) sowie Fieber bis 39° C (23% nach der 1.

Teilimpfung, 7% nach den weiteren Teilimpfungen) vor. Bei Kleinkindern kann insbesondere nach der ersten Teilimpfung innerhalb von 24 Stunden postvakzinal Fieber $> 39^{\circ}\text{C}$ auftreten (7% nach der 1. Teilimpfung, 2% nach den weiteren Teilimpfungen). Bei hohem Fieber kann es ganz selten nach der 1. Teilimpfung auch zu einem Fieberkrampf (ohne Spätfolgen) kommen. Als andere systemische Reaktionen sind Appetitlosigkeit, Schlafstörungen und Erbrechen sowie Kopfschmerzen, Muskelschmerzen oder Durchfall beschrieben.

Über neurologische Nebenwirkungen nach der Impfung gibt es einzelne anekdotische Berichte (6, 7), wobei ein kausaler Zusammenhang nicht eindeutig nachweisbar ist. In diesem Zusammenhang soll eine prospektive Untersuchung bei Patienten mit multipler Sklerose erwähnt sein, wobei keine nachteilige Wirkung gefunden worden ist (8).

Indikationen:

Zum Schutz vor der Erkrankung ist allen Personen mit wiederholtem oder dauerhaftem Aufenthalt in einem FSME Endemiegebiet die aktive Immunisierung gegen die FSME zu empfehlen (= Indikationsimpfung in Abhängigkeit vom Expositionsrisiko).

Literatur:

1. Noel Barrett P, Schober-Bendixen S, Ehrlich HJ (2003) History of TBE vaccines. *Vaccine* 21: S1/41-S1/49
2. Zent O, Beran J, Jilg W, Mach T, Banzhoff A (2003) Clinical evaluation of a polygeline-free tick-borne encephalitis vaccine for adolescents and adults. *Vaccine* 21: 738-741
3. Zent O, Banzhoff A, Hilbert AK, Meriste S, Sluzewski W, Wittermann CH (2003) Safety, immunogenicity and tolerability of a new pediatric tick-borne encephalitis (TBE) vaccine, free of protein-derived stabilizer. *Vaccine* (in press)
4. Rendi-Wagner P, Kundi M, Zent O, Dvorak G, Jaehrig P, Holzmann H, Mikolasek A, Kollaritsch H. Persistence of protective immunity following vaccination against tick-borne encephalitis – longer than expected? Submitted
5. Kunz C (2003) TBE vaccination and the Austrian experience. *Vaccine* 21: S1/50-S1/55
6. Goerre S, Kesselring J, Hartmann K, Kuhn M, Reinhart W (1993) Neurological side effects following vaccination of early-summer meningoencephalitis. Case report and experiences of the Swiss Center for adverse drug effects. *Schweiz Med Wochenschr* 123: 654-657
7. Scholz E, Wiethölter H (1987) Postvakzinale Schwerpunktneuritis nach prophylaktischer FSME-Impfung. *Dtsch Med Wochenschr* 112: 544-546
8. Baumhackl U, Fanta C, Retzl J, Salomonowitz E, Eder G (2003) A controlled trial of tick-borne encephalitis vaccination in patients with multiple sclerosis. *Vaccine* 21: S1/56-S1/61

Fragen und Antworten zur FSME-Impfung

Wie wird die FSME-Immunisierung nach Zeckenstich gehandhabt?

Seit die postexpositionelle Prophylaxe mit Immunglobulin nicht mehr verfügbar ist, wird häufig die Frage gestellt, wie nach einem Zeckenstich in einem Risikogebiet vorzugehen ist d.h. ob und wann in Abhängigkeit von bisher durchgeführten Einzelimpfungen nach einem Zeckenstich (und Entfernung der Zecke) die Impfserie fortgesetzt werden kann. Dafür ist folgendes Schema empfohlen:

FSME-Impfung nach Zeckenstich				
	Vor oder innerhalb von 14 Tagen nach der 1. FSME-Impfung	Ab 14 Tage nach der 1. Teilimpfung	Mehr als 1 Jahr nach der 1. Teilimpfung und nur die 1. Teilimpfung erhalten	Nach der 2. Teilimpfung
Bis zu 48 Stunden nach Zeckenstich	Abwarten der Inkubationszeit (vier Wochen), dann Impfung	2. Teilimpfung	Impfung*	3. Teilimpfung im vorgeschriebenen Abstand
Mehr als 48 Stunden nach Zeckenstich		2. Teilimpfung vier Wochen nach Zeckenstich	Impfung vier Wochen nach Zeckenstich*	
* In diesen Fällen zählt die Impfung üblicherweise als Neubeginn (1. Teilimpfung der Impfserie). Es kann jedoch auch durch eine Antikörperbestimmung 4 Wochen später der Impferfolg festgestellt werden.				

Fragen und Antworten zur FSME-Impfung

Kann man anstelle einer Auffrischungsimpfung eine FSME-Antikörperbestimmung durchführen lassen?

Zur Überprüfung einer Immunantwort nach erfolgter Impfung wird aufgrund seiner einfachen, schnellen und zum Teil automatisierten Durchführung ein Enzymimmunoassay (ELISA) zum Nachweis FSME-spezifischer IgG-Antikörper aus dem Serum verwendet (1). Es konnte gezeigt werden, dass – sofern die FSME Impfung der einzige Flaviviruskontakt des Impflings war – die Höhe der FSME-spezifischen IgG-Antikörper sehr gut mit Antikörpertitern im Hämagglutinations-Hemmtest (HHT) und vor allem im Virus-Neutralisationstest (NT) korreliert (2). Unter dieser Voraussetzung kann der ELISA daher zur Immunitätsbestimmung herangezogen werden.

Hätte die geimpfte Person allerdings mit mehreren Flaviviren Kontakt, stößt dieser Test an seine Grenzen. Da alle Flaviviren immunologisch miteinander verwandt sind, können Antikörper gegen ein anderes Flavivirus sowohl im IgG ELISA als auch im HHT ein positives Ergebnis bringen, ohne dass tatsächlich schützende Antikörper vorhanden sind (Kreuzreaktion). Falls daher anamnestisch Impfungen gegen andere Flaviviren (z. B. gegen das Gelbfieber- oder das Japanische Enzephalitis-Virus) bzw. durchgemachte Infektionen mit anderen Flaviviren (z. B. Dengue-Viren) erhebbar sind, ist zur Sicherung einer FSME-Immunitätslage die Durchführung eines FSME-Neutralisationstests erforderlich.

Literatur:

1. Hofmann H, Heinz FX, Dippe H (1983) ELISA for IgM and IgG antibodies against tick-borne encephalitis virus: Quantification and standardization of results. *Zentralbl Bakt* 255: 448-455
2. Holzmann H, Kundi M, Stiasny K, Clement J, McKenna P, Kunz C, Heinz FX (1996) Correlation between ELISA, hemagglutination inhibition, and neutralization tests after vaccination against tick-borne encephalitis. *Journal of Medical Virology*, 48: 102 – 107.