



FSME Impfung in speziellen Patientenkollektiven

Isabel Santonja

Die Frühsommer Meningoenzephalitis (FSME) ist die häufigste virale Enzephalitis in Europa. Letztes Jahr führten 216 FSME-Virus Infektionen zu einer Hospitalisierung (siehe VEI-02/21)¹. Laut *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) wurden zwischen 2012 und 2016 von 23 Ländern der EU 12.500 FSME-Fälle gemeldet. Da es bisher keine spezifische antivirale Therapie gibt, um die schwere und tödliche Formen einer FSME zu verhindern, spielt die FSME-Impfung zu Prävention eine sehr wichtige Rolle. Aufgrund der hohen Durchimpfungsrate der österreichischen Bevölkerung ist die Gesamtinzidenz der FSME seit den siebziger Jahren in Österreich sehr stark gesunken, während die FSME-Inzidenz in nicht geimpften Personen gleichgeblieben ist. Mehrfach konnte unsere Arbeitsgruppe eine effektive Schutzrate (Feldeffektivität) der Impfung von über 96% für Personen, die sich in dem empfohlenen Impfintervall befanden (Heinz et al. 2013). Eine im letzten Jahr veröffentlichte Metaanalyse von 40 Studien bestätigte die Sicherheit und hohe Immunogenität der europäischen FSME-Impfstoffe in Kindern und Erwachsenen (Rampa et al. 2020). Zudem wurden in den letzten Jahren Studien zur Immunogenität der Impfung in besonders gefährdeten Patientenkollektiven durchgeführt. In dieser Auflage unserer Virus-Epidemiologische Information werden einige dieser interessanten Studien zusammengefasst.

¹ Seit der Veröffentlichung unserer VEI-02/21 wurde ein weiterer FSME Fall nachgetragen.

Multiple Sklerose (MS)

Die Multiple Sklerose (MS) ist eine chronisch autoimmune Erkrankung des zentralen Nervensystems. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass es keinen Zusammenhang zwischen der FSME-Impfung und dem vermehrten Auftreten oder der Verschlechterung einer MS gibt. Die Sicherheit und die Wirkung der FSME Impfung in MS-Patienten wurde bereits in 2003 von einer österreichischen Gruppe in einer kontrollierten klinischen Studie nachgewiesen, in den geimpfte MS-Patienten mit einer Kontrollgruppe nicht geimpfter MS-Patienten verglichen wurden (Baumhackl et al. 2003). Die FSME-geimpften MS-Patienten reagierten mit einem signifikanten FSME-Antikörper Anstieg im Vergleich zur Kontrollgruppe, während keinerlei Unterschiede in dem Auftreten von MS-Schüben und keine klinisch relevante Änderung des *Expanded Disability Status Scale* (EDSS, ≥ 1.0) zwischen den Gruppen beobachtet wurden.

Diese Ergebnisse wurden nun von einer prospektiven Studie bestätigt (Winkelmann et al. 2020). In dieser Studie wurden 20 MS-Patienten unter unterschiedlichen *disease-modifying* Therapien ein Jahr vor einer FSME-Auffrischungsimpfung bis ein Jahr danach monitiert. Während der Beobachtungsperiode entwickelten 14 von 18 Patienten protektive FSME-Antikörper und das EDSS blieb bei den Patienten stabil. Allerdings konnten aufgrund der kleinen Teilnehmerzahl die potentiellen Unterschiede in Immunogenität in Patienten unter verschiedenen Therapieoptionen nicht untersucht werden. Diese sollten in zukünftigen größeren Studien analysiert werden.

Stammzelltransplantation

Nach einer Stammzelltransplantation wird eine Re-Immunisierung empfohlen. Die Sicherheit und Immunogenität der FSME-Impfung nach einer Stammzelltransplantation wurde kürzlich in zwei klinischen Studien untersucht.

In der ersten, in Österreich durchgeführten Studie wurden 19 Patienten (11-13 Monate nach Transplantation) und 15 gesunde ungeimpfte Teilnehmer

untersucht (Harrison et al. 2020). Von den Patienten hatten alle bis auf einen vor der Transplantation im Neutralisationstest (NT) nachweisbare Antikörper. Das gilt auch für alle Spender. Ein Jahr nach der Transplantation und vor der FSME-Re-Immunsisierung waren zwar noch immer neutralisierende Antikörper nachweisbar, aber diese waren signifikant abgesunken. Die Teilnehmer der Kontrollgruppe waren nicht geimpfte, FSME-Antikörper negative Personen. Alle Patienten und die Teilnehmer der Kontrollgruppe erhielten während der Studie 3 FSME-Impfdosen (Grundimmunsisierung). Nach der 2. bzw. der 3. Impfung entwickelten 88% bzw. 100% der Patienten protektive Antikörpertiter, jedoch waren die Antikörpertiter bei der Kontrollgruppe signifikant höher. Zudem zeigte diese Studie auch eine positive Korrelation zwischen der Zahl der CD4+-Zellen und dem Aussprechen auf die Impfung. Schwere Impfstoff-assoziierte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

In der zweiten Studie untersuchten Einarsdottir et al. (2021) die Wirkung von 4 FSME-Impfdosen in 84 transplantierten Patienten aus Schweden. Zum Vergleich erhielten 44 gesunde Kontrollpersonen 3 Impfdosen (reguläre Grundimmunsisierung). Im Unterschied zu der oben genannten Studie hatten nur 9 Transplantationspatienten nachweisbare Antikörpertiter vor der Immunsisierung. Nach 3 Impfdosen wurden FSME-IgG Antikörper bei 35 (ca. 42%) der Patienten nachgewiesen, im Vergleich zu 100% der Kontrollgruppe. Allerdings entwickelten fast 80% der Patienten nach 4 Impfdosen protektive IgG Antikörper. Die Unterschiede zwischen beiden Studien im Hinblick auf die Serokonversion bei der Patientengruppe sind höchst wahrscheinlich auf das Vorhandensein von FSME-Antikörper vor der Impfung bei der Mehrheit der Patienten der ersten Studie zurückzuführen.

Beide Studien zeigen jedoch, dass die FSME-Immunsisierung nach Stammzelltransplantation sicher und effektiv ist. Der FSME-NT für Titerkontrollen vor und nach der Immunsisierung bei immunsupprimierten Patienten steht im Zentrum für Virologie zur Verfügung.

Adipositas

Die Prävalenz Übergewicht und Adipositas ist in den letzten 30 Jahren auch in Österreich dramatisch angestiegen. Neben vielen anderen gesundheitlichen Folgen ist die Adipositas auch mit chronischer Entzündung und einer höheren Vulnerabilität für infektiöse Erkrankungen assoziiert.

Daher untersuchte ein Team der MUW die Wirkung einer FSME-Auffrischungsimpfung in 37 adipösen Teilnehmern (BMI=38,9 kg/m²) und verglich sie mit 36 normalgewichtigen Erwachsenen (BMI=22,1 kg/m²) (Garner-Spitzer et al. 2020). Alle Teilnehmer hatten zuvor die FSME-Grundimmunisierung und mindestens eine Auffrischungsimpfung erhalten. Die FSME-NT-Titer waren bei den übergewichtigen Teilnehmern vor der Impfung niedriger als bei der Kontrollgruppe. Bei den Adipositas-Patienten stiegen die Antikörper-Titer zwar stärker zwischen Tag 7 und Tag 28 nach der Auffrischungsimpfung an, sanken jedoch tiefer bereits nach 6 Monaten wieder ab. Dieser Effekt war stärker bei Männern.

Ob die FSME-Antikörpertiter 3 Jahre nach der letzten Auffrischungsimpfung bei übergewichtigen Erwachsenen noch immer ausreichend sind, wird derzeit untersucht.

Quellen:

Baumhackl, U., C. Franta, J. Retzl, E. Salomonowitz, and G. Eder. 2003. 'A controlled trial of tick-borne encephalitis vaccination in patients with multiple sclerosis', *Vaccine*, 21 Suppl 1: S56-61.

Einarsdottir, S., M. Nicklasson, M. Veje, T. Bergstrom, M. Studahl, M. Lisak, M. Olsson, B. Johansson, B. Andreasson, B. Piauger, A. Roth, V. Friman, P. Ljungman, and M. Brune. 2021. 'Vaccination against tick-borne encephalitis (TBE) after autologous and allogeneic stem cell transplantation', *Vaccine*, 39: 1035-38.

Garner-Spitzer, E., E. M. Poellabauer, A. Wagner, A. Guzek, I. Zwazl, C. Seidl-Friedrich, C. J. Binder, K. Stiasny, M. Kundi, and U. Wiedermann. 2020. 'Obesity and Sex Affect the Immune Responses to Tick-Borne Encephalitis Booster Vaccination', *Front Immunol*, 11: 860.

Harrison, N., K. Grabmeier-Pfistershammer, A. Graf, I. Schwarzinger, J. H. Aberle, K. Stiasny, H. Greinix, W. Rabitsch, P. Kalhs, M. Ramharter, H. Burgmann, and C. Forstner. 2020. 'Humoral immune response to tick-borne encephalitis vaccination in allogeneic blood and marrow graft recipients', *NPJ Vaccines*, 5: 67.

Heinz, F. X., K. Stiasny, H. Holzmann, M. Grgic-Vitek, B. Kriz, A. Essl, and M. Kundi. 2013. 'Vaccination and tick-borne encephalitis, central Europe', *Emerg Infect Dis*, 19: 69-76.

Rampa, J. E., H. H. Askling, P. Lang, K. D. Zens, N. Gultekin, Z. Stanga, and P. Schlagenhauf. 2020. 'Immunogenicity and safety of the tick-borne encephalitis vaccination (2009-2019): A systematic review', *Travel Med Infect Dis*, 37: 101876.

Winkelmann, A., C. Metze, S. Frimmel, E. C. Reisinger, U. K. Zettl, and M. Loebermann. 2020. 'Tick-borne encephalitis vaccination in multiple sclerosis: A prospective, multicenter study', *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 7.