



**Stellungnahme der Kommission für
Infektionskrankheiten und Impffragen der Deutschen Akademie für Kinder- und
Jugendmedizin**

Zur Prävention von Infektionen mit dem durch Zecken übertragenen Frühsommer-
Meningoenzephalitis (FSME) –Virus im Kindes- und Jugendalter

*Die nachfolgende Stellungnahme enthält gegenüber der ursprünglich veröffentlichten
Version (Monatsschrift Kinderheilkunde, Januar 2004) Änderungen und Modifikationen, die
kursiv hervorgehoben sind.*

Definition

Die Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) ist eine durch Zecken übertragene Infektion
mit einem Flavivirus, dem „FSME-Virus“ (Englisch: tick-borne encephalitis virus; TBEV).

Epidemiologie

In Deutschland werden pro Jahr etwa 250 Fälle von FSME gemeldet (www.rki.de), etwa 14%
davon treten bis zum Alter von 20 Jahren auf (Kaiser 1999). Im Vergleich zu anderen durch
Zecken übertragenen Erkrankungen wie der Lyme-Borreliose mit einer Inzidenz von bis
100/100.000 Einwohner und Jahr (Huppertz 1999) stellt die FSME in Deutschland ein
seltenes und zudem lokal begrenztes Problem dar.

Die Möglichkeit der Infektion mit dem FSME-Virus ist räumlich in Deutschland auf bestimmte
Gebiete in Baden-Württemberg, Hessen und Bayern mit angrenzenden Regionen in
Thüringen sowie den Hunsrück beschränkt. Weiterhin kann FSME in Reiseländern Mittel-
und Osteuropas sowie den Ostseeanrainern erworben werden. Die Risikogebiete können auf
vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Karten eingesehen werden (www.rki.de). Da die
Erkrankung durch Zecken übertragen wird, werden Infektionen nur während der Zecken-
Saison von April bis Oktober beobachtet. Hohe Seroprävalenzdaten von bis zu 43% finden
sich bei süddeutschen Waldarbeitern (Oehme 2002). Selbst in den sogenannten „Herden“
der Erkrankung sind maximal 3,4% der Zecken mit dem FSME-Virus infiziert (Süss 2002).
Eine Zunahme der Erkrankung in den letzten Jahren ist in Schweden mit einem milderem
Klima in Verbindung gebracht worden (Lindgren 2001).

Klinik

Bei 30% der Infizierten treten nach einer Inkubationszeit von 5-14 Tagen grippeartige Symptome auf, bei 10% der Erkrankten folgt eine zentralnervöse Beteiligung als Meningitis, Meningoenzephalitis, selten als Myelitis, mit Bewusstseinsstörung, Ataxie und Extremitäten- und Hirnnervenparesen (Kaiser 2002). Im Erwachsenenalter kann die Erkrankung mit Zelluntergang der grauen Substanz der Basalganglien einhergehen (Alkadhi 2000). Die häufigsten bei etwa 10% der erwachsenen Patienten auftretenden klinischen Folgeerscheinungen sind Müdigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisschwäche (Lämmli 2000). Die Erkrankung verläuft bei Patienten bis 14 Jahren deutlich leichter (Kaiser 1999). Unter 126 Kinder und Jugendlichen bis 18 Jahre mit zentralnervösen Manifestationen bei FSME fanden sich überwiegend Patienten mit Meningitis, 44 (34%) mit Meningoenzephalitis und nur einer mit Enzephalomyelitis (Kaiser 2003, persönliche Mitteilung). Obwohl der klinische Verlauf schwerer als bei Enterovirus bedingter Meningoenzephalitis bewertet wurde, fanden sich keine bleibenden Schäden (Kaiser 2003, persönliche Mitteilung). In einer Nachuntersuchung von 19 Kindern mit durchgemachter FSME wurde über den Nachweis von geringen neurologischen und neuropsychologischen Veränderungen berichtet (Korinthenberg, Maritz 2003, persönliche Mitteilung), die geringe Fallzahl und der unbekannte neurologische Status vor FSME stellen jedoch methodische Probleme dar. In der Literatur aus Deutschland ist ein Fall einer bleibenden neurologischen Schädigung (hirnorganisches Psychosyndrom mit Partialepilepsie) bei einem zuvor gesunden 12-jährigen Jungen berichtet worden (Roggendorf 1981). Bei einer Umfrage des Paul-Ehrlich-Instituts unter allen deutschen Kinderkliniken 1997/98 fanden sich unter 17 Fällen von FSME mit Meningitis oder Meningoenzephalitis nur blande Verläufe mit vollständiger Restitutio ad integrum (Epidem Bull 16, 2001). Allerdings wurden bei dieser retrospektiven Untersuchung keine systematischen Untersuchungen des Zentralnervensystems oder zur Lebensqualität durchgeführt.

In Österreich wurden einzelne Kasuistiken und aus Slowenien zwei klinische Fallserien mit Kindern berichtet, die nach Infektion mit dem FSME-Virus bleibende Schäden wie Lähmung, Epilepsie und Verhaltensauffälligkeiten erlitten (Rakar 1993; Cizman 1999). In Einzelfällen sind protrahierte Verläufe beschrieben (Leineweber 2001). In der größten retrospektiven Untersuchung mit 371 Patienten <15 Jahre aus Slowenien fand sich hingegen kein Fall mit bleibenden Schäden (Lesnicar 2003).

Therapie

Es gibt keine etablierte Therapie der FSME. Wahrscheinlich hat sich die Prognose in den letzten Jahren unter Intensivtherapie und neurologischen Rehabilitationsmaßnahmen verbessert.

Prävention

Es gibt verschiedene Methoden der Prävention einer FSME. Man kann vermeiden, sich in Risikogebieten aufzuhalten. Für die in Endemiegebieten lebenden Personen ist dies jedoch nicht praktikabel. Es besteht ferner die Möglichkeit, Zecken abweisende Substanzen, sogenannte „Repellents“, auf die Haut aufzutragen, was jedoch etwa alle 2 Stunden wiederholt werden muss. Schließlich kann durch fest schließende Kleidung oder durch das Vermeiden von Risikoverhalten wie dem Streifen durchs Unterholz die Infektionswahrscheinlichkeit gemindert werden. Alle diese Maßnahmen sind jedoch für Kinder und Jugendliche im Allgemeinen wenig geeignet.

Es steht ein Präparat zur passiven Immunisierung zur Verfügung. Bei präexpositioneller Anwendung ist die Schutzrate nicht ausreichend. Die Zulassung für die postexpositionelle Anwendung ruht für Kinder unter 14 Jahren, weil darunter schwere Verläufe von Enzephalitiden berichtet wurden (Kluger 1995). Die Kommission ratet von der Anwendung der passiven Immunisierung ab.

Zur aktiven Immunisierung stehen Impfstoffe aus abgetöteten, gereinigten Viren zur Verfügung, deren Schutzwirkung überwiegend der Induktion von Antikörpern gegen das Oberflächenprotein E zugeschrieben wird. Die Impfung verhindert die Erkrankung zuverlässig, nicht die Infektion, so dass eine Boosterung durch eine nachfolgende Wildvirus-Infektion möglich ist (Kreil 1998). Der genaue Zusammenhang zwischen Serokonversion nach Impfung und Protektion ist unklar (Demicheli 2000). Die Impfung schützt auch gegen sibirische und fernöstliche Formen von TBEV (Hayasaka 2001).

Nachdem wegen häufiger und unerwarteter Nebenwirkungen (insbesondere Fieber bis zu 41°C) vorübergehend kein aktiver Impfstoff für Kinder zur Verfügung stand, gibt es nun wieder die Möglichkeit der aktiven Immunisierung. Die neuen Impfstoffe, Encepur Kinder® und FSME-IMMUN Junior® sind für Kinder ab dem 1. Geburtstag bis 11 (bzw. bis 16) Jahren zugelassen, ab 12 (bzw. 17) Jahre Impfung mit Encepur Erwachsene® (bzw. mit FSME-IMMUN Erwachsene®) und an mehreren Tausend Kindern getestet worden. Zur Erlangung eines 3 bis 5 Jahre anhaltenden Impfschutzes soll zu den Zeitpunkten 0, 1-3 Monate und 9-12 Monate geimpft werden. Die Schutzwirkung ist frühestens 2 Wochen nach der zweiten Impfung zu erwarten. Ein Schnellimmunisierungsschema mit Impfung zu den Zeitpunkten 0, 7, 21 Tagen (bzw. 0, 14 Tagen) ist *bei kurzfristig anstehender Exposition* möglich, führt aber *möglicherweise* zu einer niedrigeren Serokonversionsrate (Craig 1999). Auch hierbei beginnt der Schutz frühestens 14 Tage nach der 2. Impfung und eine weitere Impfung ist 12-18 (bzw.

9-12) Monate später notwendig. Dies unterstreicht die Bedeutung des rechtzeitigen Impfbeginns vor Reisen in FSME-Endemiegebiete.

Mangels Daten ist der optimale Zeitpunkt für Auffrischimpfungen im Kindesalter nicht bekannt. Die Hersteller empfehlen diese nach 3 Jahren. Die Kommission ist der Ansicht, dass dies möglicherweise zu früh ist und fordert die Hersteller auf, geeignete Antikörperverlaufsstudien zur Festlegung des geeigneten Zeitpunkts durchzuführen. Die früher ausgesprochene Empfehlung, bei Kindern Auffrischungen erst nach 5 Jahren (oder noch später) bei fortbestehender Indikation durchzuführen, mag sich als weiterhin gültig erweisen.

Entgegen der an Ärzte abgegebenen Empfehlung eines Herstellers (Chiron Vaccines) sieht die Kommission keine Indikation für die Gabe von mehr als einer Impfung bei einem Intervall von mehr als 8 Jahren nach der letzten Dosis. Auch bei der FSME-Impfung gilt der Grundsatz „jede Impfung zählt“.

Die Empfehlung der Fa. Baxter dazu lautet wie folgt: „Zunächst wird der FSME-Ak-Titer bestimmt, dann wird eine Impfdosis... verabreicht. Nach 4-6 Wochen wird eine zweite FSME-Ak-Titer Bestimmung veranlasst. Wenn der FSME-Ak-Titer um mehr als das 4-fache ansteigt, oder – bei vorbestehendem negativen Titer – ein sicher schützender Titer erreicht wurde (dieser ist vom Testsystem abhängig), ist die Impfung als erfolgreich anzusehen. Die weiteren Auffrischimpfungen sollten dann im empfohlenen Abstand von 3 Jahren verabreicht werden. Falls durch die verabreichte Impfdosis weder ein mindestens 4-facher FSME-Ak-Titer-Anstieg erreicht wird, noch ein ausreichend schützender Titer erreicht wurde, ist die verabreichte Impfung als erste Teilimpfung einer erneuten Grundimmunisierung anzusehen und die Grundimmunisierung nach dem entsprechenden Schema zu komplettieren. Alternativ zu diesem Vorgehen kann auch eine erneute Grundimmunisierung ohne vorausgehende FSME-Ak-Titer-Kontrollen durchgeführt werden.“ (Schreiben an die DAKJ vom 18.12.2003).

Die Kommission hält dieses Vorgehen für wenig pragmatisch und fordert auch hier die Hersteller auf, durch geeignete Studien die immunologische Grundregel „Das Immunsystem vergisst keine Impfung“ zu belegen. Dies würde erlauben, analog zu anderen Impfungen (z.B. gegen Diphtherie oder Tetanus) praxis- und patientenfreundlich vorzugehen und eine versäumte Auffrischimpfung ohne vorausgehende serologische Untersuchungen nachzuholen.

Nach der Impfung wurde über lokale Symptome an der Einstichstelle und über grippeartige Symptome berichtet, die innerhalb von 72 Stunden wieder abgeklungen waren. Bleibende Schäden wurden nicht berichtet (Doser 2002). Bei weiteren Impfungen sinkt die Rate der

Nebenwirkungen. Während bei Kindern von 3 bis 11 Jahren nach der Impfung eine Erhöhung der Körpertemperatur auf $>38^{\circ}\text{C}$ in 5% der Fälle beobachtet wurde, fand sich dies nach Herstellerangaben in 15% bei Kindern von 1 bis 2 Jahren.

Impfempfehlungen in Deutschland

Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt die FSME-Impfung bei Personen ab einem Alter von 3 Jahren, die sich vorübergehend oder dauerhaft in deutschen FSME-Risikogebieten aufhalten (Indikationsimpfung) sowie vor Reisen in Risikogebiete außerhalb Deutschlands (Reiseimpfung).

Kommentar der Kommission

Angesichts der Seltenheit der FSME, des milden Verlaufes der Erkrankung im Kindes- und Jugendalter mit seltenen schweren Verläufen und in neuerer Literatur fast fehlenden bleibenden Schäden sollten die Impfempfehlungen der STIKO korrekt angewandt werden. Es gibt zur Zeit keine Grundlage für eine generelle Einführung der Impfung, auch nicht in einzelnen Bundesländern. Vielmehr bleibt die Empfehlung der Impfung eine auf den speziellen Fall beschränkte Maßnahme, die erst nach genauer Analyse des konkreten Infektionsrisikos und individueller Entscheidung durchgeführt wird.

In den Risikogebieten sollten die Eltern über die Erkrankung und die Möglichkeit der aktiven Impfung aufgeklärt werden. Wenn Reisen in Risikogebiete in Deutschland oder Europa geplant werden, sollte rechtzeitig die Impfberatung erfolgen, da schon für das Erreichen des Impfschutzes im Schnellimmunisierungsverfahren 3 Wochen benötigt werden. Optimal wären drei Impfungen mit den Zeitabständen 1-3 und 9-12 Monate.

Die Kenntnis über die Impfung ist in der Bevölkerung weitverbreitet und der Kinderarzt wird häufig mit dem Wunsch der Eltern nach der Impfung konfrontiert. Diese Situation sollte nicht nur zur Aufklärung über die FSME-Impfung entsprechend der STIKO-Empfehlung führen, sondern auch genutzt werden, um möglicherweise fehlende allgemein empfohlene Impfungen nachzuholen.

Literatur

Alkadhi H, Kollias SS (2000) MRI in tick-borne encephalitis. *Neuroradiology* 42:753-755

Cizman M, Rakar R, Zakotnik B, Pokorn M, Arnez M (1999) Severe forms of tick-borne encephalitis in children. *Wien Klein Wochenschr* 111:484-487

Craig SC et al (1999) An accelerated schedule for tick-borne encephalitis vaccine: the American military experience in Bosnia. *Am J Trop Med Hyg* 61:874-878

Demicheli V, Graves P, Pratt M, Jefferson T (2000) Vaccine for preventing tick-borne encephalitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD000977

Doser AK, Hartmann K, Fleisch F, Kuhn M (2002) Vermutete neurologische Nebenwirkungen der FSME-Impfung. *Schweiz Rundsch Med Prax* 91:159-162

Hayasaka D, Goto A, Yoshii K, Mizutani T, Kariwa H, Takashima I (2001) Evaluation of European tick-borne encephalitis virus vaccine against recent Siberian and far eastern subtype strains. *Vaccine* 19:4774-4779

Huppertz HI, Böhme M, Standaert SM, Karch H, Plotkin SA (1999) Incidence of Lyme borreliosis in the Würzburg region of Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 18:697-703

Kaiser R (1999) The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98. *Brain* 122:2067-2078

Kaiser R (2002) Tick-borne encephalitis in Germany and clinical course of the disease. *Int J Med Microbiol* 291(Suppl 33):58-61

Kluger G, Schröttler A, Waldvogel K, Nadal D, Hinrichs W, Wündisch A, Laub MC (1995) Tickborne encephalitis despite specific immunoglobulin prophylaxis. *Lancet* 346:1502

Kreil TR, Maier E, Fraiss S, Attakpah E, Burger I, Mannhalter JW, Eibl MM (1998) Vaccination against tick-borne encephalitis virus prevents disease but not infection, although viremia is undetectable. *Vaccine* 16:1083-1086

Lämmli B, Müller A, Ballmer PE (2000) Spätfolgen nach Frühsommer-Meningoenzephalitis. *Schweiz Med Wochenschr* 130:909-915

Leineweber B, Weber P, Lütschg J (2001) Frühsommermeningoenzephalitis im Kindesalter – eine banale Infektion? *Monatsschr Kinderheilkd* 149:1215-1217

Lesnicar G, Poljak M, Seme K, Lesnicar J (2003) Pediatric tick-borne encephalitis in 371 cases from an endemic region in Slovenia, 1959 to 2000. *Pediatr Infect Dis J* 22:612-617

Lindgren E, Gustafson R (2001) Tick-borne encephalitis in Sweden and climate change. Lancet 358:16-18

Oehme R, Hartelt K, Backe H, Brockmann S, Kimmig P (2002) Foci of tick-borne diseases in southwest Germany. Int J Med Microbiol 291 (suppl 33):22-29

Paul-Ehrlich-Institut (2001) Gegenwärtig kein FSME-Impfstoff für Kinder und Jugendliche unter 12 Jahren. Epidemiol Bulletin 20.April 2001:106-109

Rakar R (1993) Klopni meningoencefalitis pri otroku. In: Lesnicar J (Herausgeber) Simpozij o klopnem meningoencefalitisu. Dobrna: Infektoloska Sekcija SZD, pp37-41

Roggendorf M (1981) Frühsommer-Meningoenzephalitis in Süddeutschland. Münchener Med Woschr 123:1407-1411

Süss J, Schrader C, Abel U, Bormane A, Duks A, Kalnina V (2002) Characterization of tick-borne encephalitis foci in Germany and Latvia (1997-2000). Int J Med Microbiol 291 (suppl 33):34-42

Kommission für Infektionskrankheiten und Impfungen der DAKJ.

Mitglieder 2004: Prof. Dr. Dr. med. P. Barthmann (Bonn), Prof. Dr. med. U. Heininger (Basel, Vorsitzender), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz (Bremen), Dr. med. M. Kinet (Rendsburg), PD Dr. med. G. Ch. Korenke (Oldenburg) und Dr. med. K. H. Schick (Stuttgart)

Mitglieder 2011: Prof. Dr. Dr. med. P. Barthmann (Bonn), Prof. Dr. med. U. Heininger (Basel, Vorsitzender), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz (Bremen), Dr. med. M. Kinet (Rendsburg), Dr. med. R. Klein (Saarbrücken) Prof. Dr. med. G. Ch. Korenke (Oldenburg)

Deutsche Akademie für Kinder- und Jugendmedizin e.V.

Prof. Dr. med. Johannes Brodehl (Generalsekretär bis 31.12.2003)

Prof. Dr. med. Dietrich Niethammer (Generalsekretär seit 01.01.2004)

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Nentwich (Generalsekretär seit 06.2008)

Geschäftsstelle: Eichendorffstr. 13, 10115 Berlin (bis 2006)

aktuelle Anschrift: Chausseestraße 128/129, 10115 Berlin

Tel: 030.4000588-0

Fax: 030.4000588-88

e-Mail: kontakt @dakj.de

Internet: www.dakj.de