



Was ist zu beachten für immundefiziente Risiko-Patienten bei einem Masern-Ausbruch?^{*,**}

AUTOR

PROF. EM. DR. HANS-HARTMUT PETER

In den letzten Jahren kam es immer wieder zu lokalen Masernausbrüchen in Kindergärten und Schulen mit zum Teil tragischen Folgen. Die WHO berichtet seit 2017 über einen dramatischen Anstieg von Masernausbrüchen in Europa und weltweit ⁽¹⁾, weil in vielen Regionen eine Impfmüdigkeit oder gar Gegnerschaft um sich greift, die unverantwortliche Ausmaße annimmt ⁽²⁾. Beispiel: Am 11.1.2019 kam es in Graz zu einem größeren Masernausbruch ⁽³⁾ da ein nicht geimpfter 15jähriger Jugendlicher mit Hautausschlag und unklaren Symptomen die Universitäts-Kinderklinik aufsuchte und im Wartezimmer mehrere Säuglinge ansteckte. Masern sind tückisch, die Inkubationszeit kann bis zu 21 Tage dauern und die Ansteckungsraten sind hoch (1 Infizierter steckt im Durchschnitt 18 Nicht-Immunierte an). In Graz mussten in der Folge 28 Säuglinge stationär unter Quarantäne-Bedingungen aufgenommen und behandelt werden.

Die Masern Erkrankung ist eine gefürchtete Kinderkrankheit, bei der 20–30% der Kinder an z. T. schweren Komplikationen wie Mittelohrentzündung, Bronchitis, Lungenentzündung oder Hirnentzündung erkranken, bis zu 3 von 1000 Kindern sterben an Masern. Etwa 1 von 600 Patienten, die die Erkrankung durchgemacht haben, entwickeln später ein schwere subakute sklerosierende Panencephalitis (SSPE). Die WHO registrierte von Jan. bis Dez. 2018 für die europäische Region 82.596 Masern-Erkrankungen bei Kindern und Erwachsenen; 72 seien tödlich verlaufen.⁽¹⁾ Zwar kommt das European Center for Disease Control (ECDC) für die EU-Länder zu insgesamt niedrigeren Zahlen, aber auch hier werden seit 2017 drei- bis vierfach höhere Masernerkrankungen (um 18.000/Jahr) als vorher registriert,⁽⁴⁾ und das für eine Erkrankung, die man in den USA 2000 schon für ausgestorben hielt ⁽⁵⁾. Nachdem 1963 erstmals eine effektive Impfung eingeführt wurde und bei einer Herdenimmunität von 95% keine Neuinfektionen

mehr auftraten, wählte man die Erkrankung unter Kontrolle. In der DDR wurde eine Masernpflichtimpfung 1966 eingeführt. In der BRD kam es 1973 zu einer starken Impfempfehlung, aber keiner Impfpflicht. Typischerweise wird die abgeschwächte Lebendvakzine gegen Masern-Mumps-Röteln (MMR) Ende des 1. Lebensjahres oder im 2. Jahr erstmals verabreicht und vor Kindergarteneintritt oder im Schulalter wiederholt. Nach wiederholten Masern-Ausbrüchen werden Forderungen nach einer allgemeinen Masernimpfpflicht wieder lauter⁽⁶⁾ und in Deutschland hat zum Jahresbeginn das Gesundheitsministerium angeordnet, die Aufnahme von Kindern in Kindergärten und Schulen von einem Impf-Nachweis abhängig zu machen.

Welche Auswirkungen haben wiederkehrende Masern-Ausbrüche für Kinder und Erwachsene mit substitutionsbedürftigen Antikörpermangel-Syndromen, wie z. B. bei primären (PID) und sekundären Immundefekten (SID)? Es muss zunächst daran erinnert werden, dass der einzige akute Schutz vor Masern ein ausreichender Titer neutralisierender Antikörper im Blut ist. Effektive Virostatika gibt es bisher nicht. Masern ist das Paradebeispiel einer durch Impfung vermeidbaren Infektionskrankheit. Folglich sind PID und SID Patienten, neben noch nicht geimpften Säuglingen, in hohem Maße anfällig für eine schwer verlaufende Masernerkrankung. Da sie keine schützenden Masernantikörper in ausreichender Menge bilden können, müssen sie nach Kontakt mit einem akut an Masern erkrankten Patienten so schnell wie möglich eine prophylaktische intravenöse (IVIg) oder subkutane (SCIg) Immunglobulin Gabe erhalten, um innerhalb der Inkubationszeit von 20 Tagen eine ausreichende Konzentration an neutralisierenden Masernantikörpern in ihrem Blut sicherstellen zu können⁽⁷⁾. Dies setzt voraus, dass es kommerzielle IVIg oder SCIg Präparate gibt, die ausreichende Mengen an Masernantikörpern enthalten. Hier tun sich seit einiger Zeit Probleme auf, die es so früher nicht gab.

Aus mehreren Studien ist bekannt, dass neutralisierende Masern-Antikörper gemessen im Plaquereduktionstest (PRT) bei Werten $<8\text{mIU/ml}$ als negativ gelten; Titer $<120\text{mIU/ml}$ sind niedrig und nicht sicher protektiv und Titer $>120\text{mIU/ml}$ sind protektiv^(8, 5). Mehrere Studien zeigten, dass in einer Umgebung, in der natürliche Masern nicht mehr vorkommen, Masern-Impftiter nach zweimaliger Impfung bis zu 33 Jahren persistieren, aber über die Zeit stärker abnehmen als Masern-Titer nach einer durchgemachten Infektion^(9,10,11). In einer italienischen Kohorte waren nach 14 Jahren 29% der Geimpften seronegativ, nach 18 Jahren waren es 76%⁽¹¹⁾. Das Ergebnis der neutralisierenden Antikörper nach Impfung ($n=110$) betrug im geometrischen Mittel (GM) 172mIU/ml und nach natürlicher Infektion ($n=100$), 571mIU/ml . Die Impftiter betrugen nach 11 Jahren im Mittel 232mIU/ml und nach >15 Jahren 152mIU/ml . Interessanterweise waren die Langzeittiter um so höher, je kürzer der Abstand zwischen der 1. und 2. Impfung war: 1-6 J, GM= 216mIU/ml ; 7-10 J, GM= 160mIU/ml ; >11 J, GM= 120mIU/ml ⁽¹¹⁾. Man darf gespannt sein, ob ein Teil der seit Mitte der 70iger geimpften Menschen im Alter wieder anfällig für Masern wird, wenn die Titer unter das protektive Niveau absinken. Andererseits induziert das Masern-Virus auch eine starke zelluläre Immunität, sodass angenommen werden kann, dass ein neuerlicher Masern-Kontakt im Alter zu einer starken, protektiven Booster-Reaktion führen wird.

Die Erfahrung der absinkenden Masern-Titer machten auch Plasma-Experten der Fa. Baxter AG, Wien⁽¹²⁾. Masern-Antikörper-Titer in Chargen aus den USA nahmen von 2013 bis 2018 kontinuierlich ab. Chargen aus Europa hatten zunächst noch signifikant höhere Titer als die aus den USA, wobei interessant war, dass IgG Chargen aus Vollblutspenden („recovered plasma“) sowohl in USA als auch in Europa deutlich höhere Masern-Antikörper-Titer aufwiesen als IgG Chargen, die aus Plasmapherese-Spenden („source plasma“) isoliert wurden. Als Erklärung dafür wurde das Alter der Spender angeführt: Die Vollblutspender sind durchwegs älter als die Plasmapherese-Spender und Menschen, die vor 1970 geboren wurden, hatten vielfach noch Masern als natürliche Infektion durchgemacht, wodurch höhere Antikörper-Titer induziert wurden, die auch länger anhalten als Impftiter⁽¹¹⁾.

Für Hersteller und die Aufsichtsbehörde in den USA, die Food and Drug Administration (FDA), bringt diese Entwicklung erhebliche Probleme mit sich, denn immer mehr IgG Chargen erreichen nicht mehr die als Standard festgelegten neutralisierenden Masern-Antikörper-Titer, um eine Zulassung als polyvalente IVIg/SCIg Charge zu erhalten. So musste die FDA nun zum zweiten Mal ihren ‚batch release titre‘ absenken (s. unten). Der Versuch von Modrof et al⁽¹³⁾ bei den Plasmaspender durch Masern Auffrischungsimpfungen zu höheren Titern zu gelangen, war enttäuschend: Der Titeranstieg erreichte nur einen Faktor 2 und war kurzlebig (einige Monate).

Die Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut hat 2015 für die in Deutschland damals erhältlichen 8 IVIg Präparate die neutralisierenden Masern-Titer ermittelt: sie lagen 2,5 bis 7,3 fach höher als das geforderte protektive Minimalniveau⁽⁷⁾. Als Dosierung für eine prophylaktische Gabe nach Masern-Exposition von Risiko-Patienten (Säuglinge < 6 Monate, schwangere Frauen, PID und SID Patienten) wurde empfohlen, einmalig innerhalb von 6 Tagen eine Infusion von 400mg/kg IVIg zu verabreichen. Befinden sich PID und SID Patienten unter regelmäßiger IVIg oder SCIg Substitutionsbehandlung, soll nach Masern-Kontakt ebenfalls eine zusätzliche Menge von 400mg/kg verabreicht werden. Dadurch wird sichergestellt, dass zum Zeitpunkt des IgG-Talspiegel nach 26-28 Tagen noch zuverlässig hohe neutralisierende Anti-Masern-Titer von $>120\text{mIU/ml}$ erzielt werden⁽⁷⁾.

Die FDA hat angesichts der absinkenden Masern-Titer ihre Empfehlung für PID Patienten in einem FDA Proposal vom 5. November 2018 überarbeitet⁽¹⁴⁾ und die spezifische Masern-Antikörper-Konzentration von 0,48 auf $0,36 \times \text{CBER}$ Standard lotv176 gesenkt.





Demnach sollen masernschutzbedürftige PID-Patienten unter IVIg-Therapie mindestens 240 mIU/ml neutralisierender Masern-Antikörper nach 22 Tagen erreichen (die doppelte Menge des protektiven Titers von gesunden Personen). In einer Modellrechnung wurde von der FDA gezeigt, dass bei einer Gabe von 400 mg/kg (mit einer standardisierten Masern-Antikörperkonzentration von 0,36 x CBER Standard lot 176), nach 13,5 Tagen 270 mIU/ml erreicht werden, nach 22 Tagen aber nur 170 mIU/ml. Um die geforderten 240 mIU/ml zu erreichen, empfiehlt die FDA die 3–4 wöchentliche IVIg-Dosis auf 530 mg/kg zu erhöhen. Evtl. wird sich die EU mit der EMA IVIg Guideline und EMA core SPC diesem Vorschlag anschließen. Damit ist jedoch noch nicht das Problem der sinkenden Masern-Impftiter in der Spenderpopulation gelöst und auch nicht das potentielle Risiko, dass Menschen, die keine natürliche Maserninfektion durchgemacht haben, sondern in der Kindheit nur geimpft wurden, im Alter zu einer Masern-Risiko-Population werden, wenn Masernausbrüche weiter zunehmen. Nach Farcet et al besteht jedoch die Hoffnung, dass sich für Masern-Antikörper in der normalen Spenderpopulation ein gewisses protektives Titer-Plateau einstellen könnte⁽¹²⁾.

Unabhängig davon suchen IVIg Experten angesichts der erfolgreichen Impfprävention und der dadurch in der Bevölkerung absinkenden Masern- und Polio-Antikörper, nach alternativen neutralisierenden Antikörpern, die als Qualitätskriterium für IVIg/SCIg-Chargen herangezogen werden könnten⁽¹⁵⁾. Mit hohen Titern gegen das humane Adeno-Virus 5 (HAdV5), das respiratory syncytial virus (RSV) Serotyp A und B und das humane Parainfluenza Virus 3 (hPIV3) haben Kreil und Farcet⁽¹⁴⁾ kürzlich drei neutralisierende Antikörper-Spezifitäten beschrieben, die in amerikanischen und europäischen Ig-Chargen in etwa gleich hohen Konzentrationen über die Zeit vorkommen und möglicherweise als zusätzliche Qualitätskriterien für eine Ig-Chargen-Freigabe herangezogen werden könnten. Alle drei Virustypen konnten in Bronchialsekreten von oberen und unteren Atemwegsinfekten immunkompromittierter und immunkompetenter Patienten nachgewiesen werden;⁽¹⁶⁾ über die funktionelle Rolle dieser Virus neutralisierenden Antikörper in IVIg/SCIg Chargen für PID und SID Patienten ist jedoch noch nichts bekannt.



Prof. em. Dr. Hans-Hartmut Peter

Centrum für Chronische Immundefizienz
Uniklinikum Freiburg

Literatur

1. <http://www.euro.who.int/de/media-centre/sections/press-releases/2019/measles-in-europe-record-number-of-both-sick-and-immunized>
 2. Gershon AA, Edwards K, Orenstein W, Schaffner W. Freedom, Measles, and Freedom from Measles. *N Engl J Med.* 2020;382(11):983-985. doi:10.1056/NEJMp2000807
 3. <https://kurier.at/chronik/oesterreich/masernausbruch-in-graz-28-babys-s..>
 4. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/measles-2019-aer.pdf>
 5. LeBaron CW, Beeler J, Sullivan BJ, et al. Persistence of Measles Antibodies After 2 Doses of Measles Vaccine in a Postelimination Environment. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007;161(3):294-301. doi:10.1001/archpedi.161.3.294
 6. Grégoire MC. Measles resurgence prompts debate over mandatory vaccination. *CMAJ.* 2019;191(24):E676-E677. doi:10.1503/cmaj.109-5763
 7. Matysiak-Klose D, Santibanez S, Schwerdtfeger C, et al. Post-exposure prophylaxis for measles with immunoglobulins revised recommendations of the standing committee on vaccination in Germany. *Vaccine.* 2018;36(52):7916-7922. doi:10.1016/j.vaccine.2018.10.070
 8. Chen RT, Markowitz LE, Albrecht P, et al. Measles antibody: reevaluation of protective titers. *J Infect Dis.* 1990;162(5):1036-1042. doi:10.1093/infdis/162.5.1036
 9. Dine MS, Hutchins SS, Thomas A, Williams I, Bellini WJ, Redd SC. Persistence of vaccine-induced antibody to measles 26-33 years after vaccination. *J Infect Dis.* 2004;189 Suppl 1:S123-S130. doi:10.1086/380308
 10. Smetana J, Chlibek R, Hanovcova I, et al. Decreasing Seroprevalence of Measles Antibodies after Vaccination - Possible Gap in Measles Protection in Adults in the Czech Republic. *PLoS One.* 2017;12(1):e0170257. Published 2017 Jan 13. doi:10.1371/journal.pone.0170257
 11. Anichini G, Gandolfo C, Fabrizi S, et al. Seroprevalence to Measles Virus after Vaccination or Natural Infection in an Adult Population, in Italy. *Vaccines (Basel).* 2020;8(1):66. Published 2020 Feb 3. doi:10.3390/vaccines8010066
 12. Farcet MR, Karbiener M, Rabel PO, Schirmer A, Ilk R, Kreil TR. Measles virus neutralizing antibodies in immunoglobulin lots produced from plasma collected in Europe or the United States. *Vaccine.* 2019;37(24):3151-3153. doi:10.1016/j.vaccine.2019.04.022
 13. Modrof J, Tille B, Farcet MR, et al. Measles Virus Neutralizing Antibodies in Intravenous Immunoglobulins: Is an Increase by Revaccination of Plasma Donors Possible? *J Infect Dis.* 2017;216(8):977-980. doi:10.1093/infdis/jix428
 14. Letter to Immune Globulin (Human) Licensed Manufacturers, FDA Option to Lower Lot Release Specification for Required Measles Antibody Potency Testing at: <https://www.fda.gov/media/118428/download>
 15. Kreil TR, Farcet MR. Immunoglobulins and virus antibody titers: of past needs, current requirements, and future options. *Transfusion.* 2018;58 Suppl 3:3090-3095. doi:10.1111/trf.15016.
 16. Reckziegel M, Weber-Osel C, Egerer R, et al. Viruses and atypical bacteria in the respiratory tract of immunocompromised and immunocompetent patients with airway infection [published online ahead of print, 2020 May 27]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;1-12. doi:10.1007/s10096-020-03878-9
- * Prof. em. Dr. H. H. Peter ist als Vertreter der dsai aktives Mitglied im Arbeitskreis Blut des Robert Koch Institutes, Berlin.
- ** Frau Dr. Jacqueline Kerr vom Paul Ehrlich Institut, Langen, gebührt herzlicher Dank für die kritische Durchsicht und Korrektur des Manuskriptes.