

Titerbestimmungen

Sind sie vor oder nach Impfungen überflüssig oder sinnvoll?

In der Praxis stellt sich immer wieder die Frage, ob serologische Antikörperbestimmungen bezüglich impfpräventabler Krankheiten notwendig sind, zum Beispiel nach durchgeführter Impfung, bei unbekanntem Impfstatus oder in der Schwangerschaft. Oftmals fehlt das Bewusstsein für die Limitationen von Titerbestimmungen. Die Ergebnisse sind nämlich häufig nicht eindeutig, und das Testverfahren ist vielleicht gar nicht geeignet, die eigentliche Frage (Besteht Impfschutz vor Krankheit X?) zu beantworten.

Von Alexa Dierig und Ulrich Heininger

Das Wichtigste gleich vorweg: Für keine der allgemein empfohlenen sogenannten Basisimpfungen ist routinemässig eine Kontrolle des Impferfolgs vorgesehen oder gar ratsam. Entweder weil man weiss, dass bei Einhalten der Empfehlungen ohnehin hervorragender (> 99%) Schutz besteht (z.B. Tetanus), oder weil die Impfstrategie auf Populationsschutz und nicht vordergründig auf Individualschutz abzielt (praktisch alle anderen Basisimpfungen).

Im Folgenden begründen wir die eingeschränkte bis fehlende Aussagekraft vieler Nachweisverfahren und diskutieren Ausnahmesituationen, in denen serologische Kontrollen angezeigt sind.

Prinzipielle Voraussetzung für eine serologische Erfolgskontrolle ist die Existenz eines Schutzkorrelats, das heisst, dass es einen Antikörpertest gibt, der in der Lage ist, Schutz beziehungsweise fehlenden Schutz mit ausreichender Sicherheit zu attestieren. Für viele, aber nicht alle durch Impfung verhütbare Krankheiten existieren solche Antikörperschwellenwerte (*Tabelle 1*). Die folgenden Fallbeispiele und Erläuterungen zu den einzelnen Impfungen beziehen sich immer auf immunkompetente Personen.

Masern, Mumps, Röteln (MMR)

Fallbeispiel: Ein 5-jähriger Junge kommt in Ihre Praxis. Er wurde bisher einmal im Alter von 13 Monaten mit MMR geimpft. Seine Mutter ist aufgrund diverser Medienaussagen beunruhigt und fordert von Ihnen anstelle einer zweiten MMR-Impfung eine serologische Antikörperbestimmung. Was tun Sie?

A) Sie erklären der Mutter, dass ein bestmöglicher Schutz erst nach 2 MMR-Dosen erreicht wird. Eine Antikörperbestimmung ist nicht sinnvoll, weil kein serologisches Korrelat für Mumps existiert.

B) Sie gehen auf ihren Wunsch ein und bestimmen die Antikörper.

C) Sie tun weder das eine noch das andere und erklären der Mutter, dass ihr Sohn wahrscheinlich schon nach 1 Impfung ausreichenden Schutz erlangt hat.

Auflösung: A

Die generelle Empfehlung in der Schweiz lautet, dass 2 Dosen eines MMR-Impfstoffes im Abstand von mindestens 4 Wochen zu verabreichen sind. Das gilt für nach 1963 geborene Personen. Eine anschliessende serologische Antikörperbestimmung wird nicht empfohlen.

Man weiss, dass die Effektivität von 2 Dosen eines Masernimpfstoffes bei 95 bis 99 Prozent liegt (1), bei Röteln sogar bei 100 Prozent. Die Effektivität für Mumps ist mit 69 bis 81 Prozent (2) am schlechtesten. Von Laboruntersuchungen raten wir dringend ab, da falschnegative Ergebnisse im gebräuchlichem Testverfahren (ELISA) für Masern und Röteln sowie für Mumps sowohl falschnegative als auch falschpositive Ergebnisse möglich sind.

Varizellen

Eine Bestimmung der VZV-IgG-Antikörper bei negativer oder zweifelhafter Varizellenanamnese kann im empfohlenen Impfalter (11–40 Jahre) sinnvoll sein, um bei positivem Ergebnis auf die Impfungen verzichten zu können. Alternativ können auch ohne vorherige Titerbestimmung 2 Impfdosen des monovalenten Varizellenimpfstoffs im Abstand von mindestens 4 Wochen gegeben werden. Diese Alternativen kann man individuell mit den Patienten diskutieren, da beide Vor- und Nachteile haben.

Eine anschliessende Antikörperbestimmung 4 bis 8 Wochen nach Impfung ist bei einer nachgewiese-

Wesentliches für die Praxis

- «Wer viel misst, misst viel Mist!»
- Messe nur Antikörper, wenn es ein Korrelat für Schutz gibt und das Ergebnis das weitere Vorgehen massgeblich bestimmt.
- Ein positiver Antikörperwert ist nicht immer gleichbedeutend mit Schutz und sollte keine falsche Sicherheit heraufrufen.

nen klinischen Effektivität des Impfstoffs von 94 Prozent nach 1 Dosis und von 98 Prozent nach 2 Dosen (3) nur für Beschäftigte im Gesundheitswesen empfohlen (4).

Hepatitis B

Von einer erfolgreichen Hepatitis-B-Impfung kann bei einem gemessenen Anti-HBs-AK-Wert von ≥ 100 IU/l ausgegangen werden. Die Hepatitis-B-Virus-(HBV)-Impfstoffe enthalten HBs als einziges Antigen. Diverse Studien konnten zeigen, dass dieser Wert mit Langzeit-schutz vor klinisch manifester Hepatitis B korreliert. Die Antikörperkontrolle ist nur für Hochrisikogruppen (z.B. Beschäftigte im Gesundheitswesen, immunsup-

primierte Patienten, Patienten an der Hämodialyse) zwingend. Sie sollte idealerweise 4 bis 8 Wochen nach Abschluss einer Impfschere (4-Dosen-Impf-schema bei Verwendung von DTPa-IPV-HBV/Hib-Kombinationsimpfstoff in den ersten Lebensjahren, 2-Dosen-Impfschema für 11- bis 15-Jährige beziehungsweise 1- bis 15-Jährige bei Kombinationsimpf-stoff mit Hepatitis A, 3-Dosen-Impfschema für die übrigen Personengruppen) vorgenommen werden. Ist die letzte Impfung ≥ 5 Jahre her und wurden 4 bis 8 Wochen danach keine Anti-HBs-AK bestimmt, sollte zunächst eine weitere Hepatitis-B-Impfung gegeben werden und die AK-Kontrolle 4 bis 8 Wochen später erfolgen (4). Ein Anti-HBs-AK-Wert zwischen 10 und 99 IU/l, sogenannte Low-Responder, impliziert Kurzzeitprotektion, die exakte Dauer der Protektion ist aber ungewiss, und eine Langzeitprotektion sollte mit weiteren Impfungen in Absprache mit dem Patienten angestrebt werden.

Tabelle 1:
Korrelate für Schutz vor durch Impfungen verhütbaren Krankheiten

Impfung	Korrelate für Schutz				Bemerkungen
	Einheiten	Suszeptibel	Schutz kurz dauernd	Schutz lang dauernd	
Diphtherie	IU/l	< 100	100–999	≥ 1000	
Tetanus	IU/l	< 100	100–999	≥ 1000	
Haemophilus influenzae Typ B (Hib)	mg/l	< 0,15	0,15–0,99	≥ 1	
Hepatitis B	IU/l	< 10	10–99	≥ 100	
Pneumokokken	mg/l	< 0,3	0,3–0,9	≥ 1	Test verfügbar im Laboratoire de vaccinologie des Hôpitaux Universitaires de Genève
Zeckenenzephalitis (FSME) (Methode Enzymgnost)	U/l	< 6,98	$\geq 10,32$		
Zeckenenzephalitis (FSME) (Methode VIE-ELISA)	VIEU/ml	< 63	≥ 127		
Tollwut	IU/ml	< 0,5	$\geq 0,5$		
Hepatitis A	IU/l	< 20	≥ 20		Ein positives Ergebnis bedeutet Immunität.
Masern	IU/L	< 250	≥ 500		Ein negatives Ergebnis nach der Neuimpfung schliesst eine Immunität nicht aus (Routine-tests ungenügend sensibel).
Röteln	IU/ml	< 10	≥ 20		
Varizellen (Methode ELISA VZV gp)	IU/l	< 50	50–200	> 200	Test verfügbar im Laboratoire de vaccinologie des Hôpitaux Universitaires de Genève
Pertussis	Korrelat für Schutz unbekannt oder verfügbare Routinetests ungenügend sensibel				
Poliomyelitis					
Mumps					
Influenza					
Humane Papillomaviren					
Meningokokken					
Gelbfieber					

Aus: Empfehlungen für Impfungen für Empfängerinnen und Empfänger von Blutstammzellen, BAG und EKIF, 2012 (5)

Pertussis

Fallbeispiel: Eine Frau in der 30. Schwangerschaftswoche stellt sich zu einer Routineuntersuchung bei ihrem Gynäkologen vor. Dieser spricht bei diesem Anlass die Pertussisimpfung (dTPa) an. Die Frau gibt an, als Kind Pertussis durchgemacht zu haben. Was würden Sie der schwangeren Frau raten?

- A) Pertussisimpfung ist nicht notwendig, da Immunität aufgrund durchgemachter Erkrankung besteht.
- B) Sie sind sich unsicher, ob die Erkrankung in der Kindheit Antikörper hinterlassen hat, und messen Pertussisantikörper.
- C) Sie empfehlen der Frau eine Impfung mit dTpa zum bestmöglichen Schutz des Neugeborenen («Nestschutz»).

Auflösung: C

Studien zeigten, dass weder die Pertussisimpfung noch die Krankheit eine lebenslange Immunität hinterlassen. Die Immunität schwindet mit der Zeit. Im Rahmen der sogenannten Cocooning-Strategie wird empfohlen, eine schwangere Frau, welche in den letzten 5 Jahren keine Pertussisimpfung erhalten hat, optimalerweise zwischen der 28. und 33. Schwangerschaftswoche zu impfen.

Eine Titerbestimmung ist generell unsinnig, da es für Pertussis keinen Labortest gibt, der eine Korrelation mit Schutz darstellen würde.

Tetanus

Fallbeispiel: Ein 13-jähriges Mädchen stellt sich in Begleitung seiner Mutter das erste Mal bei Ihnen vor. Die Mutter würde ihre Tochter gerne gegen humane Papillomaviren (HPV) impfen lassen. Bei der Gelegenheit fragen Sie nach dem Impfausweis des Mädchens. Leider ging dieser verloren, und der frühere Kinderarzt ist pensioniert. Die Mutter ist sich nicht ganz sicher, glaubt aber, dass alle Impfungen nach Schweizer Impfplan durchgeführt wurden. Was tun Sie bezüglich weiterer Tetanus-, Diphtherie-, Pertussis- und Poliomyelitisimpfungen?

- A) Sie glauben der Mutter und geben die im Alter von 11 bis 15 Jahren empfohlene Auffrischimpfung mit dTpa.

- B) Bei nicht dokumentierten Impfungen empfehlen Sie eine dTpa-IPV-Impfung und eine Tetanustoxoid-AK-Bestimmung 4 bis 8 Wochen später. Sollte der Wert ausreichend hoch sein, verzichten Sie auf weitere Impfungen
- C) Bei nicht dokumentierten Impfungen empfehlen Sie eine komplette Impfsreihe; diese umfasst dTpa-IPV jetzt und dT-IPV in 2 und 8 Monaten.

Auflösung: B (ggf. C, s. unten)

Für Tetanus gibt es standardisierte Antikörperwerte, die mit Langzeitschutz korrelieren (siehe *Tabelle 1*). Eine Antikörperkontrolle ist sinnvoll nach Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung bei Immunsupprimierten zur Sicherstellung einer ausreichenden Immunantwort, aber auch bei unbekanntem Impfstatus (unbekannt = nicht dokumentiert); siehe Antwort B. Tetanustoxoid-AK dienen dabei als Korrelat für weitere durchgeführte Impfungen, da die Tetanusimpfung im Allgemeinen nicht als Einzel-, sondern als

Kombinationsimpfung mit Diphtherie und Pertussis (und meistens auch mit Polio) durchgeführt wurde. Bei glaubwürdiger Anamnese ist B der Vorzug zu geben, bei Unsicherheiten oder auch, um den bestmöglichen Impfschutz zu gewährleisten, ist das Szenario unter Punkt C vorzuziehen. Das Risiko für verstärkte Lokalreaktionen, im Sinne einer «Überimpfung» mit Tetanustoxoid, sollte mit der Patientin und ihren Sorgeberechtigten diskutiert werden.

Anmerkung: Selbstverständlich sollen alle anderen Impfungen, wie zum Beispiel MMR, altersentsprechend ebenfalls nachgeholt werden.

Pneumokokken und Haemophilus influenza Typ B (Hib)

Auch für Pneumokokken und Hib gibt es Antikörperwerte, welche mit Langzeitprotektion korrelieren. Die Bestimmung dieser Antikörperwerte kann zum Beispiel bei der Abklärung eines humoralen Immunde-

Tabelle 2:
Impfungen, die nach Empfang von Blut-Stammzellen in allen Situationen indiziert sind

Impfung	Abstand Transplantation bis Beginn Impfung	Art des Impfstoffs	Anzahl Dosen	Impfschema	Antikörperkontrolle (4–8 Wochen nach der letzten Dosis)
Diphtherie Tetanus Pertussis Poliomyelitis	6 Monate	kombinierte Impfung DTPa-IPV-Hib (inaktiviert) Kinderdosierung (höhere Dosierung der D- und P-Antigene) in jedem Alter empfohlen	3 Dosen	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat 3. Dosis nach 8 Monaten	Ja (vgl. <i>Tabelle 1</i>)
Haemophilus influenzae Typ B (Hib)					Ja (vgl. <i>Tabelle 1</i>)
Hepatitis-B-Impfung auch nach alter ausgeheilte Infektion indiziert (gekennzeichnet durch folgende serologische Marker: HBs-Antigen negativ und HBe-Antikörper positiv); Impfung nicht indiziert bei chronischer Infektion (HBs-Antigen-Träger ≥ 6 Monate)					Ja (vgl. <i>Tabelle 1</i>)
Masern Mumps Röteln					Ja (vgl. <i>Tabelle 1</i>) (nur Masern und Röteln)
Influenza	3–6 Monate ² kurzes Intervall ist angezeigt bei bevorstehender Grippe-saison	trivalenter inaktivierter Impfstoff	Alter < 9 J.: 2 Dosen; Alter ≥ 9 J. und < 6 Monate nach Transpl.: 2 Dosen; Alter ≥ 9 J. und ≥ 6 Monate nach Transpl.: 1 Dosis	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat	Nein
Pneumokokken	3 Monate	13-valenter konjugierter Impfstoff (inaktiviert)	3 Dosen (oder gemäss Serologie)	1. Dosis: Zeitpunkt 0 2. Dosis: nach 1 Monat 3. Dosis nach 2 Monaten	Ja (vgl. <i>Tabelle 1</i>)

¹ Impfung kontraindiziert bei Patienten mit einer Transplantat-gegen-Wirt-Krankheit.

² Impfung in allen Fällen indiziert in den 24 Monaten nach Transplantation.

Modifiziert nach: Empfehlungen für Impfungen für Empfängerinnen und Empfänger von Blut-Stammzellen, BAG und EKIF, 2012 (5)

Tabelle 3:

Evaluation und Vervollständigung des Impfschutzes bei Kandidaten für und Empfängern nach Transplantation eines soliden Organs (Korrelat für Schutz, das bestimmt, erreicht und dokumentiert werden soll)

Impfung	Indikation zur Bestimmung spezifischer Antikörpertiter (IgG)				Spezifischer Antikörpertiter (Einheit)	Interpretation der Antikörpertiter		
	Fortgeschrittene Organerkrankung	Bei Transplantation (Listung)	Nach Nachholimpfung (vor/nach Transplantation)	12 Monate nach Transplantation		Kein Schutz	Gewisser Schutz	Langzeit-schutz
Tetanus	Ja, bei unklarer Anamnese ¹	Ja, bei unbekanntem Titer	Ja	Ja	Anti-Tetanustoxoid (IU/l)	< 100	≥ 100	≥ 1000
Haemophilus influenzae Typ B	Ja (Kinder < 5 Jahre) ¹	bei unbekanntem Titer (bei Kindern < 5 Jahre)	Ja (Kinder < 5 Jahre)	Ja	Anti-PRP-IgG (mg/l)	< 0,15	≥ 0,15	≥ 1
Hepatitis B	Ja ^{2,3}	Ja, bei unbekanntem Titer	Ja ²	Ja, jährlich ⁴	Anti-HBs-IgG (IU/l)	< 10	≥ 10 ⁴	≥ 100 ⁴
Masern	Ja	Ja, bei unbekanntem Titer	Ja	Ja	Masern-IgG, in EIA (IU/l)	< 50 ⁵	50–149 ⁵	≥ 150 ⁶
Röteln	Ja	Ja, bei unbekanntem Titer	Ja	wenn nicht immun vor Transplantation	Röteln-IgG (IU/ml)	< 10	≥ 10	≥ 10
Varizellen	Ja	Ja, bei unbekanntem Titer	Ja	Ja	VZV-IgG oder VZV-gp (IU/l)	< 50 ⁵	50–149 ⁵	≥ 150 ^{5,6}

¹ Bei unklarer Anamnese ist eine Kontrolle der Antikörpertiter 4 Wochen nach der Auffrischimpfung empfohlen, um zu entscheiden, ob weitere Auffrischimpfungen notwendig sind.
² Anti-HBs-Titerbestimmung, wenn die letzte Dosis < 5 Jahre zurückliegt, bzw. 4 bis 12 Wochen nach vollständiger Grundimmunisierung oder Auffrischimpfung.
³ Inklusive HBsAg und Anti-HBc, um eine aktuelle oder frühere Infektion zu erkennen/auszuschliessen.
⁴ Bei unbekannter Funktion des immunologischen Gedächtnisses bei immunkompromittierten Transplantatempfängern sind regelmässige Auffrischimpfungen notwendig, um bei Expositionsrisiko jederzeit Anti-HBs-Titer ≥ 10 IU/l zu gewährleisten.
⁵ Masern- und VZV-IgG mit kommerziell angebotenen Tests; falls positiv = immun, falls negativ oder zweifelhaft, wird empfohlen, das Serum für Bestimmung mit einer sensitiveren Methode ins Laboratoire de vaccinologie des Hôpitaux Universitaires de Genève zu schicken.
⁶ Die vorbestehende Masern/Varizellen-Immunität kann bei Transplantatempfängern verloren gehen.

nach BAG und EKIF 2014 (6)

fekts hilfreich sein. Eine Routinebestimmung nach erfolgter Impfung ist nicht sinnvoll.

Andere Impfungen

Für alle weiteren in *Table 1* aufgezeigten und nicht explizit aufgelisteten durch Impfung verhütbaren Krankheiten hat in der Praxis die Antikörperbestimmung aufgrund hoher Effektivität der Impfstoffe keinen Stellenwert und sollte nicht durchgeführt werden.

Antikörperbestimmungen bei immunsupprimierten Patienten

Für immunsupprimierte Patienten haben Antikörperbestimmungen eine andere Bedeutung als für immunkompetente Patienten. Wir empfehlen ein standardisiertes Vorgehen nach Vorgaben des Bundesamtes für Gesundheit und der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (BAG/EKIF, *Table 2* und *3*). Dabei werden Empfänger und Empfängerinnen von Blutstammzellen und Personen vor und nach Transplantation eines soliden Organs unterschieden (5, 6).

Korrespondenzadresse:

Dr. med. Alexa Dierig
 Pädiatrische Infektiologie/personalärztlicher Dienst
 Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
 Spitalstrasse 33
 4031 Basel
 E-Mail: Alexa.Dierig@ukbb.ch

Literatur:

- Janaszek W et al.: Measles vaccine efficacy during an epidemic in 1998 in the highly vaccinated population of Poland. *Vaccine* 2003; 21: 473–478.
- Demechelel M et al.: Vaccines for mumps, measles and rubella in children. *Cochrane Database* 2012; 2:CD004407
- Kuter B et al.: Ten year follow-up of healthy children, who received one or two injections of varicella vaccine. *Ped Infect Dis J* 2003; 23: 132–137.
- Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Schweizerischer Impfplan 2015.
- Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen: Empfehlungen für Impfungen für Empfängerinnen und Empfänger von Blut-Stammzellen, 2012.
- Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen: Impfempfehlungen für Personen vor und nach Transplantation eines soliden Organs, 2014.