

Berlin, 15. September 2022

STELLUNGNAHME DER KOMMISSION FÜR INFektionsKRANKHEITEN UND IMPFFRAGEN

Wann sind Antikörperbestimmungen im Serum vor oder nach Impfungen sinnvoll und wann nicht?

In der Praxis stellt sich immer wieder die Frage nach der Sinnhaftigkeit einer spezifischen, erregerbezogenen Bestimmung von Antikörperwerten (d.h., Konzentrationen im Serum) bzw. Titern (d.h., Verdünnungsstufen von Serum). Für manche, insbesondere diagnostische Fragestellungen kann das durchaus sinnvoll sein: z.B. ob es sich bei einem hoch fiebernden, nicht geimpften Patienten mit Husten und makulopapulösem Exanthem um Masern handeln könnte (Test: IgM-Bestimmung im Serum).

Auch zur Bestimmung des Impfschutzes vor bzw. nach immunsuppressiver Therapie bzw. bei bekannter oder Verdacht auf Immundefizienz, bei Patienten mit unbekanntem Impfstatus, sowie in definierten Risikosituationen (wie z.B. Überprüfung des Hepatitis B Impfschutzes nach Nadelstichverletzungen) ergeben sich sinnvolle Fragestellungen.

Dagegen lässt sich grundsätzlich festzuhalten, dass für *keine* der von der STIKO allgemein empfohlenen Standardimpfungen individuelle serologische Kontrollen empfohlen sind. Entweder,

- weil aus den Zulassungsstudien oder langjähriger Anwendung bekannt ist, dass bei Einhalten der Impfeempfehlungen, inkl. eventueller Auffrischungen, eine ausreichend hohe individuelle Schutzwahrscheinlichkeit besteht (z.B. >99% bei Tetanus), oder
- weil die Impfstrategie primär auf *indirekten* Populationsschutz und nicht auf direkten Schutz einer jeden einzelnen Person abzielt (alle anderen Standardimpfungen). Das heißt, Personen, die trotz Impfung nicht direkt geschützt sein sollten, profitieren indirekt von dem reduzierten Expositionsrisiko. Das gilt für alle Standardimpfungen außer Tetanus. Dieses Konzept ist eindrucksvoll am Beispiel der oralen Poliomyelitis-

Impfung in den 1960er, der MMR-Impfung seit den 1970er, und der Hib-Impfung in den 1990er Jahren gezeigt worden.

Diese Stellungnahme soll die verfügbare Evidenz zum sinnvollen Vorgehen darstellen, wann welche Antikörperbestimmungen nach bzw. vor einer Impfung hilfreich und aussagekräftig sind und wann man sie besser unterlassen sollte. Sie lehnt sich eng an die STIKO-Impfempfehlungen bzw. deren Anwendungshinweise an [1-5].

1) Für welche Impfungen gibt es serologische Schutzkorrelate?

Man muss sich über die fehlende oder eingeschränkte Aussagekraft vieler Antikörperbestimmungen zur Feststellung eines Impfschutzes bewusst sein. Oftmals sind die Testverfahren nicht geeignet, die Frage „besteht Impfschutz vor Krankheit x?“ zu beantworten. Dementsprechend schwierig bis unmöglich ist dann die Interpretation des Ergebnisses. Nur wenn ein so genanntes serologisches Schutzkorrelat bekannt und zuverlässig ist, d. h. im Rahmen von Studien ermittelt und definiert wurde, kann die Bestimmung sinnvoll sein - aber selbst dann nur in klar definierten Situationen.

Im Rahmen der Erstellung von Anwendungshinweisen zu Impfen bei Immundefizienz hat die STIKO im Grundlagenpapier 2017 die akzeptierten Schutzkorrelate in einer Tabelle dargestellt (Tabelle 1 in [2]). In der Tabelle sind auch die Impfungen aufgeführt, für die *kein* zuverlässiges Schutzkorrelat bekannt ist. Die Zuverlässigkeit der Korrelate ist sehr heterogen. Im Falle von Masern heißt es „bei Nachweis von Masern-IgG kann von einem Schutz ausgegangen werden“, was für neutralisierende Antikörper (die i.d.R. nur in Referenzlaboratorien verfügbar sind) eher zutrifft als für die im ELISA Verfahren nachgewiesenen Antikörper. Neben der Prätestwahrscheinlichkeit ist hier auch die Güte des jeweils verwendeten Testverfahrens von entscheidender Bedeutung. Diese ist leider gemäß Ringversuchen – z.B. zur Bestimmung von Röteln-IgG [6] – sehr variabel.

Dennoch bietet die Tabelle einen Anhalt zur Interpretation von Laborwerten bei individuellen Fragestellungen.

Tabelle

Kontrolle des Impferfolgs: Methoden und akzeptierte protektive Impftiter bzw. Antikörperkonzentrationen*

Impfstoff	Testverfahren	Antikörperkonzentration/ Titer	Anmerkungen
Diphtherie	ELISA; Toxin NT	0,1 IU/ml	-
Hepatitis A	ELISA	10 mIU/ml	-
Hepatitis B	ELISA	Anti-HbsAG: 10 mIU/ml	Korrelat für Langzeitschutz: 100 mIU/ml.
Hib	ELISA	0,15 µg/ml Anti-PRP	Auch bei nicht nachweisbaren Antikörpern, können Gedächtniszellen induziert worden sein.
HPV	ELISA, Multiplex-Serologie	n.d.	-
Masern	ELISA, NT	n.d.	Bei Nachweis von Masern-IgG, kann von einem Schutz ausgegangen werden.
Meningokokken	hSBA	≥1:4	-
Mumps	ELISA, NT	n.d.	Bei Nachweis von Mumps-IgG, kann von einem Schutz ausgegangen werden. Reinfektionen sind möglich.
Pertussis	-	n.d.	Kein serologisches Schutzkorrelat bekannt.
Pneumokokken -PCV -PPSV	ELISA, ELISA; Opsonophagozytose	PCV13: ≥ 0,35 µg/ml PPSV23: 0.20–0.35 µg/ml; 1:8 dilution	Unterschiedliche Serotypen in einem Impfstoff; Grenzwerte beruhen auf Studien bei Kindern, Übertragbarkeit auf Erwachsene fraglich.
Poliomyelitis	NT	>1:4	Neutralisationstest weist definitionsgemäß schützende Antikörper nach.
Röteln	ELISA	10–15 IU/ml	Unterschiedliche Testverfahren international

			nicht standardisiert; zelluläre Immunität.
Tetanus	ELISA	0,1 IU/ml	-
Varizellen	ELISA, FAMA	ELISA: n. d. FAMA: 1:2 bis 1:4	ELISA: Je nach Labor und Test-Kit unterschiedliche Grenzwerte.

NT Neutralisationstest; *n. d.* nicht definiert; *ELISA* Enzyme-linked immuno sorbent assay; *FAMA* Fluoreszenz-Antikörper-Membran-Antigen-Test (nur im VZV Referenzlabor Jena); *PRP* Hib Polyribosylribitol Phosphat; *hSBA* serum bactericidal activity with human complement

*Modifiziert nach [2]

2) Vorgehen in besonderen Risikosituationen

Patienten mit Immundefizienz

Für immunsupprimierte Patienten haben Antikörperbestimmungen eine andere Bedeutung als für immunkompetente Patienten. Wir empfehlen ein standardisiertes Vorgehen nach Vorgaben der STIKO in ihren Anwendungshinweisen zu Impfen bei Immundefizienz: Grundlagen [2], Impfen bei primären Immundefekterkrankungen und HIV-Infektion [3], Impfen bei Autoimmunerkrankungen, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie [4] sowie Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie [5].

Beruflich indizierte Impfungen (Hepatitis B, Tollwut)

Hepatitis B

Von einer erfolgreichen Hepatitis B Impfung kann bei einem anti-HBs Antikörperwert von ≥ 100 IE/l ausgegangen werden. Dieser Wert korreliert mit Langzeitschutz vor klinisch manifester Hepatitis B. Die Antikörperkontrolle sollte idealerweise 4 -8 Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung vorgenommen werden. Eine Kontrolle soll bei beruflicher Indikation erfolgen, welche die STIKO wie folgt definiert:

«Personen mit erhöhtem arbeitsbedingtem Expositionsrisiko, einschließlich Auszubildender, PraktikantInnen, Studierender und ehrenamtlich Tätiger mit vergleichbarem Expositionsrisiko,

z. B. Personal in medizinischen Einrichtungen (einschließlich Labor- und Reinigungspersonal), Sanitäts- und Rettungsdienst, betriebliche ErsthelferInnen, PolizistInnen, Personal von Einrichtungen, in denen eine erhöhte Prävalenz von Hepatitis-B-Infizierten zu erwarten ist (z. B. Gefängnisse, Asylbewerberheime, Einrichtungen für Menschen mit Behinderungen).» Ferner weist die STIKO darauf hin, dass die angeführten Personengruppen exemplarischen Charakter haben und keine abschließende Indikationsliste darstellen. Vielmehr soll man das tatsächliche Expositionsrisikos einschätzen [1].

- Bei Anti-HBs Werten von 10 – 99 IE/l (so genannte „Low-Responder“) wird sofort eine weitere Impfstoffdosis empfohlen, wiederum gefolgt von einer Anti-HBs-Kontrolle nach 4 – 8 Wochen. Falls der Wert wieder < 100 IE/l beträgt, empfiehlt die STIKO bis zu 2 weitere Impfstoffdosen, jeweils mit anschließender Anti-HBs-Kontrolle nach 4 – 8 Wochen. Nach 6 erfolglosen Impfstoffdosen (Anti-HBs 10-99 IE/l) muss das weitere Vorgehen individuell besprochen werden (siehe Erläuterungen im [Epid Bull 36/37, 2013](#)). Erfolgreiche Impfserien mit deutlich mehr als 6 Impfstoffdosen sind dokumentiert.
- Bei einem Anti-HBs von < 10 IE/l (so genannte „Non-Responder“) soll HBsAg und Anti-HBc zum Ausschluss einer chronischen HBV-Infektion im Serum bestimmt werden. Falls beide Parameter negativ sind, ist das weitere Vorgehen wie oben bei „Low-Respondern“ beschrieben.
- Bei früher (z.B. im Säuglingsalter) gegen Hepatitis B geimpften Personen mit neu aufgetretenem Infektionsrisiko und unbekanntem Anti-HBs sollte erst eine weitere Hepatitis B Impfstoffdosis verabreicht werden, ehe die serologische Erfolgskontrolle erfolgt. Das Vorgehen ist dann wie oben beschrieben.
- Ist ein Anti-HBs Wert von ≥ 100 IE/l dokumentiert, besteht Langzeitschutz und Auffrischimpfungen sind nicht indiziert.

CAVE: nach Standardimpfungen im Kindes- und Jugendalter ist eine anti-HBs Titerkontrolle *nicht* sinnvoll.

Tollwut

Die STIKO empfiehlt für Laborpersonal, welches mit Tollwutvirus arbeitet, nach der Grundimmunisierung alle 6 Monate die Bestimmung von neutralisierenden Antikörpern gegen

Tollwutviren im Serum. Eine Auffrischimpfung ist bei einem Wert von $< 0,5$ IE/ml Serum indiziert.

3) Vorgehen bei unbekanntem Impfstatus

Bei fehlender oder unvollständiger Dokumentation von Impfungen sollte im Interesse der betroffenen Person von fehlenden Impfungen ausgegangen werden und altersentsprechend Nachholimpfungen empfohlen werden (siehe Tabellen 10A-E der jeweils aktuellen Impfempfehlungen der STIKO [1]). Im Rahmen einer Nachholimpfserie mit Totimpfstoffen (insbesondere Tetanustoxoid-haltige Kombinationsimpfstoffe) können an der Impfstelle ausgeprägte Nebenwirkungen (Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung) im Sinne eines Arthus-Phänomens entstehen. Dafür können hohe vorbestehende Serum-Antikörperkonzentrationen ursächlich verantwortlich sein. In dieser Situation kann deshalb vor weiteren Impfungen eine Antikörperbestimmung gegen Tetanustoxin empfohlen werden. Beträgt der Wert >0.1 IU/ml, ist von einem ausreichend hohen Schutz auszugehen und die Nachholimpfserie kann abgebrochen werden. Da die Tetanus-Impfung im Allgemeinen nicht als Einzel-, sondern als Kombinationsimpfung mit Diphtherie und Pertussis (und ggf. weiteren Komponenten) durchgeführt wurde, kann dieser Wert als Surrogatmarker auch für diese Impfungen herangezogen werden.

4) COVID-19

Für Antikörperbestimmungen nach COVID-19 Impfung bei Patienten mit Immundefizienz verweisen wir auf die jeweils aktuellen Empfehlungen der STIKO [7].

Derzeit empfiehlt die STIKO *keine* serologische Antikörpertestung zur Überprüfung des Impferfolges bei geimpften Personen. Diese Antikörpertestung soll auch dann *nicht* erfolgen, wenn die Personen älter sind, Vorerkrankungen oder eine Immundefizienz haben. Begründung: der Wert, der einen sicheren Schutz bedeutet und damit eine oder mehrere Impfstoffdosen unnötig machen würde, ist nicht bekannt. Zudem beruht die Immunantwort gegen SARS-CoV-2 auch ganz wesentlich auf dem zellulären Arm des Immunsystems, der hier nicht abgebildet wird. Lediglich bei „*schwer* immundefizienten Personen mit einer erwartbar stark verminderten Impfantwort“ (Verweis auf Tabelle 8 der 20. Aktualisierung vom 24. Mai 2022) ≥ 4 Wochen nach der 2. Impfstoffdosis UND ≥ 4 Wochen nach der 3. Impfstoffdosis eine quantitative serologische Untersuchung auf spezifische Antikörper gegen das SARS-CoV-2-Spikeprotein empfohlen (Gesamtprotein S1-Untereinheit oder Rezeptorbindungsdomäne). Mit diesem Vorgehen kann bei

initial fehlender oder niedriger Antikörperantwort die Antikörperkinetik (gibt es einen Anstieg?) beurteilt werden. Die Blutentnahme für die erste Antikörpermessung kann am selben Termin durchgeführt werden, an dem die 3. Impfstoffdosis verabreicht wird; das Antikörperergebnis muss aus den o. g. Gründen für die Gabe der 3. Impfstoffdosis nicht abgewartet werden. Sollten auch nach der 3. Impfstoffdosis unverändert sehr niedrige oder keine spezifischen Antikörper messbar sein, verweist die STIKO auf verschiedene weitere Maßnahmen [7].

5) Vorgehen bei Wunsch von „Titerbestimmungen“ von Patienteltern

Pädiater werden regelmäßig mit dem Wunsch oder der Forderung von Eltern konfrontiert, bei ihrem Kind den individuellen Impfschutz zu messen. Besonders typisch ist der Wunsch, vor oder nach einer anstehenden oder fehlenden 1. oder 2. MMR-Impfung den „Maserntiter“ zu bestimmen. Mit Einführung des Masernschutzgesetzes und dessen Implikationen für den Besuch von Gemeinschaftseinrichtungen hat sich dies intensiviert. Hintergrund ist, dass für die Zulassung in Gemeinschaftseinrichtungen der Nachweis einer Masernimmunität (nicht näher definiert) oder die vollständige Impfung (also 2 Dosen MMR) gefordert wird. Manche Eltern wollen deshalb entweder bereits vor der 1. oder aber nach der 1. MMR-Impfung den „Maserntiter“ bei ihrem Kind bestimmt haben, um im Falle eines positiven Ergebnisses ganz auf die MMR-Impfung bzw. die 2. Dosis verzichten zu können. Wir lehnen dies ab, weil die Spezifität der kommerziell verfügbaren ELISA-Verfahren nicht 100% beträgt und somit der Schutz gegen Masern beim Kind nicht garantiert werden kann. Hinzu kommt, dass auch der Schutz gegen Mumps (kein zuverlässiges serologisches Korrelat bekannt!) bzw. Röteln nicht gewährleistet ist. Zudem verursacht die Antikörperbestimmung unnötige Kosten und Schmerzen bei der Blutentnahme.

Manche besonders besorgte Eltern erbitten die Masern-IgG-Antikörperbestimmung nach der 2. MMR Impfung um sicher zu sein, dass ihr Kind auch wirklich geschützt ist. Ähnlich wie bei Röteln beträgt die Schutzwahrscheinlichkeit nach 2 Impfdosen >99% und ist somit zuverlässiger als eine IgG-Antikörperbestimmung. Mit anderen Worten: nach 2 MMR-Impfungen gibt es mehr falsch negative als richtig-negative Masern-IgG-Testergebnisse. Aus diesem Grund wird selbst bei schwangeren Frauen (also einer Hochrisikopopulation bei Auftreten von Röteln) seit vielen Jahren *keine* Röteln-IgG Antikörperbestimmung mehr in der Schwangerschaft empfohlen, wenn 2 dokumentierte Röteln-Impfungen vorliegen.

Vielmehr sagt die STIKO dazu [8]:

«Liegt der Nachweis über zwei erfolgte Rötelnimpfungen vor, ist von einer Immunität auszugehen, weitere Maßnahmen wie Titerkontrollen sind nicht erforderlich.»

Der serologische Nachweis von Antikörpern ist nur bei Schwangeren ohne entsprechende Nachweise einer bestehenden Immunität (Ungeimpfte oder einmalig Geimpfte oder Impfanamnese unbekannt) sinnvoll. International wird als schützender Titer ein Wert von 10 bis 15 IU/ml im ELISA-Test angesehen. In Deutschland gilt bislang die Empfehlung der Diagnostik-Kommission der Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV), dass bei Werten zwischen 15 IU/ml und 34 IU/ml ein Zweittest herangezogen werden soll. Dafür kann der früher verwendete HHT eingesetzt werden, bei dem Titer ab $< 1:8$ als ausreichend positiv angesehen werden. Aufgrund der schlechten Standardisierbarkeit der Rötelteste steht zu vermuten, dass in Zukunft der generelle Nachweis von anti-Röteln IgG Antikörpern, d.h. ein grundsätzlich positives Testergebnis ausreichend sein wird.»

Deshalb halten wir auch nach der 2. MMR-Impfung den Wunsch zur Bestimmung von Masern-, Mumps- und Röteln-Antikörpern nicht für sinnvoll und lehnen ihn ab.

Stellungnahme der Kommission

Die Bestimmung von Antikörperkonzentrationen bzw. Titern nach Impfungen sollte regelhaft auf die von der STIKO definierten Situationen begrenzt und gut begründet sein [9]). Die variable Testgüte mit zu erwartenden unterschiedlichen Ergebnissen aus identischen Seren und die Bedeutung der Prätestwahrscheinlichkeit gilt es dabei zu beachten. Von darüber hinaus gehenden Messungen auf individuellen Wunsch der Patienteltern raten wir ausdrücklich ab, weil sie nicht sinnvoll interpretiert werden können.

Referenzen

1. Ständige Impfkommission (2022) Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2022. Epid Bull 4:3-66.
2. Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F (2017) Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (I) Grundlagenpapier. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 60:674-684.
3. Ehl S, Bogdan C, Niehues T, Burchard G, Baumann U, Hecht J, et al (2018). Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (II) Impfen bei 1. Primären Immundefekterkrankungen und 2. HIV-Infektion. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 61(8):1034-1051.

4. Wagner N, Assmus F, Arendt G, Baum E, Baumann U, Bogdan C, et al (2019) Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommision empfohlenen Impfungen. (IV) Impfen bei Autoimmunkrankheiten, bei anderen chronisch-entzündlichen Erkrankungen und unter immunmodulatorischer Therapie. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 62(4):494-515.
5. Laws HJ, Baumann U, Bogdan C, Burchard G, Christopheit M, Hecht J, et al (2020) Impfen bei Immundefizienz: Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommision empfohlenen Impfungen. (III) Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie, Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 63:588–644.
6. Kowalzik F, Faber J, Knuf M (2017) Korrelate für Infektionsschutz nach Impfung. Monatsschr Kinderheilkd 165:588–595.
7. <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Impfempfehlung-Zusfassung.html>
8. https://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/Impfen/MMR/FAQ-Liste_Roeteln_Impfen.html
9. Heininger U, Plotkin S (2022) Titerphilia - The Irresistible Urge to Measure Postimmunization Antibody Values. Pediatr Infect Dis J 41(6):490-491.

Stellungnahme der Kommission für Infektionskrankheiten und Impffragen des Bündnis Kinder- und Jugendgesundheit e. V.:

Mitglieder: PD Dr. med. U. von Both (München), Dr. med. H. Grundhewer (Berlin), Prof. Dr. med. U. Heininger (Basel, Kommissionssprecher und Federführung), Prof. Dr. med. H.-I. Huppertz (Bremen), Dr. med. A. Iseke (Münster), Prof. Dr. med. M. Knuf (Worms), Prof. Dr. med. G. Ch. Korenke (Oldenburg), Prof. Dr. med. A. Müller (Bonn)

Korrespondenzadresse

Bündnis Kinder- und Jugendgesundheit e.V.
Chausseestr. 128/129 10115 Berlin
Tel.: 0 30. 40 00 58 80
Fax: 0 30. 40 00 58 88
kontakt@buendnis-kjg.de
www.buendnis-kjg.de