Die Interpretation von AK-Titern nach Masernimpfung

Bei Unklarheiten einfach nachimpfen?

Ulrich Heininger

Es gilt: «Wer viel misst, misst viel Mist.» Deshalb lieber impfen als messen, und messen nur dann, wenn dafür gute Evidenz besteht und das Ergebnis eindeutig interpretierbar ist.

Fallbeschrieb

Bei einer 28-jährigen Frau wird im Hinblick auf eine Schwangerschaft von der Frauenärztin unter anderem ein Masern-AK-Titer von 500 IU bestimmt. Gemäss Angabe des Labors sollte der Titer über 1000 IU betragen. Die Ärztin empfiehlt eine Nachimpfung. Die junge Frau meint, sie hätte doch AK, ob denn das nicht genüge? Der Impfausweis ging zwar verloren, der Hausarzt hat aber eine einmalige Impfung mit Priorix® 1989 dokumentiert.

Fragen der Ärztin

1 Soll man in diesem konkreten Fall nachimpfen?
2 Soll man bei solchen Unklarheiten einfach nachimpfen anstatt einen Titer zu bestimmen?
3 Weiss man wieviele Individuen prozentual genügend AK bilden nach der ersten Impfung und wieviele gar keine AK bilden. Gibt es auch Individuen, die nach zwei Impfungen keine AK haben?
4 Kann es sein, dass das immunologische Gedächtnis auch funktioniert ohne nachgewiesene AK? (Etwas das bei den Hepatitis-B-Non-Respondern nach x-fachen Impfungen diskutiert wird.)
5 Wie wird ein «genügender Impftiter» bestimmt? Im Laborversuch? Epidemiologisch? Per Konsens?

Kommentar des Experten

Interpretationen von «Titern» sind im Zusammenhang mit Impfungen schwierig (wobei es sich meistens, so auch hier, nicht um «Titer» – also z.B. mit dem Ergebnis «1:64» – sondern um quantitative Antikörperbestimmungen im Serum handelt). Deshalb gibt es aus Expertensicht nur sehr wenige Indikationen für solche Bestimmungen, z.B. nach Transplantationen oder nach Hepatitis-B-Impfung bei Risikopersonen [1].

Im vorliegenden Fall ist der richtige Weg die Gabe einer zweiten Dosis MMR ohne (!) vorherige oder anschliessende Antikörperbestimmung, wie es seit vielen Jahren von der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) und dem BAG in Zusammenarbeit mit der Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG) empfohlen wird [2]. Wesentliche Argumente für «Impfen statt Messen» sind folgende:

– Nur für wenige Impfungen ist ein zuverlässiges serologisches Korrelat für Schutz bekannt (z.B. Hepatitis B).
– Die verfügbaren Laborverfahren wurden nicht zur Bestimmung des Impfschutzes entwickelt und und sind nicht darauf ausgerichtet, sondern zur Bestimmung von Antikörpern, die durch Infektion erworben wurden; darauf sind Sensitivität und Spezifität der Nachweisverfahren eingestellt.

Nun zu Ihren Fragen:

1 *Soll man in diesem konkreten Fall nachimpfen?*
Ja, weil dies ohnehin empfohlen ist: alle nach 1963 geborenen Personen in der Schweiz sollen 2 dokumentierte Impfungen gegen Masern, Mumps, und Röteln haben [1, 2].
2 *Soll man bei solchen Unklarheiten einfach nachimpfen anstatt einen Titer zu bestimmen?*
Ja, zumal aus o.g. Gründen eine einmalige Antikörperbestimmung weniger aussagekräftig ist als 2 dokumentierte Impfungen. Zudem enthält die MMR-Impfung ja nicht nur Masern-, sondern auch Mumps- und Röteln-Impfviren, gegen die auch ein guter Schutz bestehen soll.
3 *Weiss man wieviele Individuen prozentual genügend AK bilden nach der ersten Impfung und wieviele gar keine AK bilden. Gibt es auch Individuen, die nach zwei Impfungen keine AK haben?*
Ja, in entsprechenden Zulassungsstudien wird die Immunogenität der Impfung bestimmt. Je nach

Nachweisverfahren, Studienkollektiv, Alter der geimpften Personen u.s.w. findet man dann im Beispiel der MMR-Impfung Positivraten von 95% oder mehr, sowohl nach der ersten Dosis als auch nach der zweiten Dosis (und dann um wenige Prozente oder Prozentbruchteile höher). Zum Teil werden diese Daten auch in der Fachinformation der jeweiligen Impfstoffe publiziert. Im von Ihnen erwähnten Präparat heisst es z.B.: *«In klinischen Studien zeigte Priorix® eine hohe Wirksamkeit. Antikörper gegen Masern wurden bei 98,0%, gegen Mumps bei 96,1% und gegen Röteln bei 99,3% der vorgängig seronegativen Impflinge festgestellt. In einer Vergleichsstudie zeigten 98,7% vorgängig seronegativer Impflinge Antikörper gegen Masern, 95,5% gegen Mumps und 99,5% gegen Röteln bei Erhalt von Priorix® im Vergleich zu 96,9% gegen Masern, 96,9% gegen Mumps und 99,5% gegen Röteln bei Erhalt eines anderen auf dem Markt erhältlichen MMR-Kombinationsimpfstoffes. 12 Monate nach der Impfung waren alle Impflinge bezüglich Antikörper gegen Masern und Röteln seropositiv. Mumps-Antikörper waren noch bei 88,4% nachweisbar. Diese Resultate wurden auch bei einem kommerziell erhältlichen Kombinationsimpfstoff beobachtet (87%).»* Was aber nicht ersichtlich ist (wohl aber in den primären Studien publiziert) sind die Details zu den Nachweisverfahren und die kritische (!) Diskussion, inwieweit diese Immunogenitätsdaten tatsächlich mit Schutz vor Krankheit korrelieren. Im Falle von Mumps ist dies um mindestens 10% geringer als es die Serokonversionsraten implizieren [3].

4 *Kann es sein, dass das immunologische Gedächtnis auch funktioniert ohne nachgewiesene AK? (Etwas das bei den Hepatitis-B-Non-Respondern nach x-fachen Impfungen diskutiert wird.)*

Ja, aber das von Ihnen gewählte Beispiel der Hepatitis B ist hier das falsche, denn nur wer mindestens einmal einen Wert von min. 100 IU anti-HBs/l nach vollständiger (!) Grundimmunisierung erreicht, gilt als langzeitgeschützt, wohingegen man das von Non-Respondern (Anti-HBs-Wert <10 IU/l) nicht sagen kann, so dass konsequentes Weiterimpfen der Weg zum Erfolg ist [4].

Gerade bei Masern-, Röteln- und insbesondere Mumps-Antikörpern sind die nach Impfung im ELISA gemessenen Werte nicht so sensitiv und auch nicht so spezifisch wie die nur in Spezialverfahren gemessenen neutralisierenden Antikörperwerte. Wir haben vor einigen Jahren dazu eine sehr eindrückliche Studie durchgeführt [5]. Serumproben von Studenten mit bekanntem MMR-Impfstatus (davon die meisten mit 1 oder 2 dokumentierten Masernimpfungen) und grenzwertigen oder negativen Masern-IgG im ELISA wurden im Goldstandard zum Nachweis der schützenden (=neutralisierenden) Antikörper, dem Plaquetest (PNT) erneut getestet. Das Ergebnis war, dass 46 von 49 Seren (94%) positiv waren und die Studenten somit trotz negativer (oder grenzwertiger) Masern-ELISA-Antikörper im Serum vor der Krankheit geschützt waren, darunter auch alle mindestens einmal Masern-Geimpften! Fazit: negative Masern-IgG im ELISA bei Geimpften sind mit hoher Wahrscheinlichkeit falsch-negativ.

5 *Wie wird ein «genügender Impftiter» bestimmt? Im Laborversuch? Epidemiologisch? Per Konsens?*

Das ist von Impfung zu Impfung unterschiedlich. Zuverlässig sind meiner Auffassung nach nur Langzeitbeobachtungen und die Ermittlung von Korrelationen bei klarer Exposition: wer hat welche Werte in welchem Testverfahren und ist nach konkreter Exposition geschützt oder nicht? Daraus lässt sich mit Glück (bei Pertussis z.B. ist das nicht gelungen) ein serologisches Korrelat für Impfschutz ermitteln. Deshalb sollte man, wie gesagt, lieber impfen als messen, und messen nur dann, wenn dafür gute Evidenz besteht und man das Ergebnis eindeutig interpretieren kann [1]. Ansonsten neige ich eher zu der Ansicht: «Wer viel misst, misst viel Mist.»

Literatur

1 Schweizer Impfempfehlungen: www.ekif.ch
2 BAG/EKIF: Impfung von Frauen im gebärfähigen Alter gegen Röteln, Masern, Mumps und Varizellen: http://www.bag.admin.ch/themen/medizin/00682/00685/02114/index.html?lang=de
3 Marin M, Quinlisk P, Shimabukuro T, Sawhney C, Brown C, Lebaron CW. Mumps vaccination coverage and vaccine effectiveness in a large outbreak among college students--Iowa. Vaccine. 2008;26(29-30):3601-7.
4 Heininger U, Gambon M, Gruber V, Margelli D. Successful hepatitis B immunization in non- and low responding health care workers. Hum Vaccin. 2010;6:725-8.
5 Tischer A, Gassner M, Richard JL, Suter-Riniker F, Mankertz A, Heininger U. Vaccinated students with negative enzyme immunoassay results show positive measles virus-specific antibody levels by immunofluorescence and plaque neutralisation tests. J Clin Virol. 2007;38:204-9.

Ein Beitrag aus der Reihe «Impf-Fragen»

Viele Hausärztinnen und Hausärzte sind täglich mit dem Thema Impfungen konfrontiert. Neben viel Routine gibt es immer wieder knifflige Fragen. Es gibt sicher KollegInnen, die ausgewiesene ImpfspezialistInnen sind. Diese Serie richtet sich bewusst an die noch nicht so Erfahrenen und soll inhaltlich dort ansetzen, wo die E mpfehlungen der Impfkommission nicht immer einfache Antworten geben können. Gerne erwarten wir Ihre eigenen Fragen zum Impfen per E-Mail an office[at]primary-care.ch.

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Ulrich Heininger
Leitender Arzt
Pädiatrische Infektiologie
und Vakzinologie
Universitäts-Kinderspital
beider Basel (UKBB)
4031 Basel
ulrich.heininger[at]ukbb.ch