

## Österreichische Referenzzentrale für Pertussis (Leitung: Univ. Prof. Dr. U. Wiedermann-Schmidt)

### Pertussis-Serologie auf der Basis der aktuellen ECDC-Empfehlungen

Aktuelle Empfehlungen des Europäischen Pertussis-Konsortiums zur Pertussis-Serodiagnostik

#### 1. Pertussis Toxin (PT)-Antigen

Die Serodiagnostik einer Pertussis-Infektion soll nur anhand der Pertussis-Toxin (**PT**)-spezifischen **Antikörper** (AK) erfolgen. D.h. diagnostiziert werden ausschließlich Infektionen durch *B. pertussis* – Infektionen durch andere *B. species* werden auf diese Weise nicht erfasst. Aus diesem Grund wird die alleinige Verwendung von gereinigtem, „non-detoxified“ (die unmodifizierte, nicht deaktivierte Form) Pertussis-Toxin (PT) als Coating Antigen empfohlen.

Abgeraten wird von der Verwendung anderer Antigene (FHA, PRN, FIM), da PT ausschließlich von *B. pertussis* produziert wird, und die dagegen gerichteten AK hochspezifisch sind. Die gegen andere Antigene gerichteten AK sind weniger spezifisch, vor allem wird FHA (Filamentöses Hämagglutinin) auch von anderen Mikroorganismen produziert und diese AK sind kreuzreaktiv, d.h. sie könnten Ursache für falsch positive Resultate sein.

#### 2. Subklassen: IgG, IgA

Die Diagnostik erfolgt grundsätzlich auf der Basis von **IgG**-Titer-Bestimmung.

Zusätzlich hilfreich erweist sich die **IgA**-Bestimmung. Generell empfehlen wir beide Antikörper-Subklassen zu messen bei klinischer Fragestellung einer Infektion.

Nach Impfung mit der azellulären Pertussis-Vakzine werden IgG-Antikörper gebildet, aber im Unterschied zur Infektion keine IgA.

Es wird von der Pertussis-Diagnostik anhand der **IgM**-Antikörper-Titer abgeraten (die bis jetzt oft gemessen werden), da diese aufgrund geringerer Spezifität als nicht geeignet bewertet wurden.

#### 3. Standardisierung

Das von der WHO 2009 eingeführte Pertussis-Antiserum, NIBSC Code **06/140**, mit definierten AK-Konzentrationen dient als internationaler Standard. Die AK (IgG und IgA)-Konzentrationen in Serumproben werden anhand dieses Standards gemessen und in IU/ml (IE/ml) (umgerechnet pro ml Serum) angegeben. Andere Standards entsprechen nicht den internationalen Units.

In kommerziellen Kits zur Bestimmung von PT-spezifischen -IgG und IgA ist der 06/140 Standard bzw. ein WHO-konformer Standard inkludiert.

Zusätzlich wird empfohlen, bei allen Tests Referenzmaterial, NIBSC Code **06/142**, plus einen eigenen Serum-Pool mit zu analysieren.

#### 4. Cut-off

Die Interpretation serologischer Ergebnisse ist nicht einfach und nur im Zusammenhang mit der Impfanamnese möglich, weil die anti-PT AK auch durch die Impfung induziert werden.

Um zwischen dem Impftiter und einer Pertussis-Infektion zu unterscheiden, wurden für **anti-PT IgG** in Jugendlichen und Erwachsenen Cut-offs eingeführt. Diese werden in den jeweiligen Staaten ermittelt und festgelegt.

In Anlehnung an die ECDC-Empfehlungen definierten die Hersteller der in Österreich erhältlichen Kits den Titerbereich zwischen **40 und 100 IU/ml** als grenzwertig. Wir empfehlen daher, diesen zu verwenden. D.h.:

Titer < 40 IU/ml kein Hinweis auf Pertussis-Infektion

Titer 40 bis 100 IU/ml nicht eindeutiger Befund. Zusätzlich Abklärung durch IgA, bzw. zweite Blutprobe, Impfanamnese

Titer >100 IU/ml Hinweis auf Pertussis-Infektion

Siehe weiter im Kapitel „Interpretation“

Ein Cut-off für **anti-PT IgA** ist schwieriger zu definieren und tendenziell ist der Anstieg dieser Subklasse nicht hoch. Wir empfehlen, sich nach den Arbeitsanweisungen der Kit-Hersteller zu orientieren.

## 5. Interpretation

**In der Interpretation gilt der IgG-Titer als das Hauptkriterium für Infektion.** (Die Positivität des IgG-Titers ist entscheidend). Liegt der IgG-Titer im grenzwertigen Bereich, kann die Interpretation nur in Verbindung mit dem IgA-Titer und der **Impfanamnese** erfolgen. Im Fall von einem negativen IgA-Titer aber positiven IgG ist der Befund als positiv zu interpretieren.

**Interpretation von Impftitern:** Pertussis-Toxin ist auch Bestandteil des 3-fach bzw. 4-fach Impfstoffes. Nach einer Impfung / Auffrischung kann man serologisch nicht zwischen einem Impftiter und einer Infektion unterscheiden, solange der Impftiter hoch ist. Es wird daher empfohlen, die serologische Diagnostik hinsichtlich Fragestellung auf Pertussisinfektion frühestens 1 Jahr nach einer erfolgten Impfung durchzuführen. Vor allem bei Kleinkindern ist aufgrund des empfohlenen Impfschemas eine Serodiagnostik im 1. Lebensjahr daher nicht sinnvoll und der direkte Erregernachweis mittels PCR die Methode der Wahl!!!

Prinzipiell gilt, dass die Impfanamnese bei der Befundinterpretation sehr hilfreich und bei nicht eindeutigen Befunden notwendig ist.

## 6. Goldstandard „in house“ Test und kommerzielle Kits

ECDC hat vor kurzem ein Dokument zur Pertussis-Serologie publiziert „Guidance and protocol for the serological diagnosis of human infection with *Bordetella pertussis*“. Dieses Protokoll beschreibt die „in house“-ELISA-Methode, die eine sehr genaue Quantifizierung der PT-IgG ermöglicht. Unsere Referenzzentrale kann hier für Interessierte eine Hilfe bzw. weitere Informationen anbieten.

Für Routineanwendungen sind die kommerziellen Kits gut geeignet, die den ECDC-Richtlinien entsprechende PT-basierte IgG- und IgA-Assays anbieten. Die Ergebnisse werden anhand des WHO-Standards in IU/ml (IE/ml) berechnet.

**Folgende Kits wurden in unserer Referenzzentrale getestet und sind empfohlen:**

**Euroimmun:**

Anti-Bordetella-pertussis-Toxin ELISA IgG und IgA\_EI 2050-9601 G, EI 2050-9601 A.

**Virion/Serion:**

SERION ELISA classic Bordetella pertussisToxin IgG /IgA, ESR1201G, ESR1201A

**Savyon diagnostics:**

Sero Pertussis Toxin IgG /IgA Bestellnr.: 1231-01, 1233-01

Grundsätzlich kann auch jeder ELISA Test verwendet werden, der diese Anforderungen erfüllt.

**Generell geben wir derzeit folgende Empfehlungen weiter:**

1. Bestimmung von PT-spezifischen AK, kein FHA in den Tests enthalten
2. Diagnostik auf der Basis von IgG und IgA
3. Regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen (z.B. INSTAND)
4. Zeitpunkt der Blutabnahme: ab 2-3 Wochen nach Beginn der Symptome
5. Serologische Pertussis-Diagnostik in den ersten Lebensmonaten ist problematisch und nicht verlässlich. Für diese Altersgruppe ist die PCR die richtige diagnostische Methode.

Sollten Sie weitere Fragen haben, kontaktieren Sie bitte DI Joanna Jasinska:  
01 40160 38295 oder [joanna.jasinska@meduniwien.ac.at](mailto:joanna.jasinska@meduniwien.ac.at)