

# Tetanusimmunität einer Grossstadtbevölkerung: Impflücken bei Senioren sowie bei ausländischen Gastarbeitern

G. T. Werner<sup>1</sup>), W. E. Berdel<sup>2</sup>), N. Frühwein<sup>3</sup>)

1) Städt. Krankenhaus München-Bogenhausen, 2) 1. Med. Klinik im Klinikum re. d. Isar (Techn. Universität München), 3) Institut für Medizin, Mikrobiologie; Abt. für Impfwesen und Umwelthygiene (Techn. Universität, München).

## Einleitung

"Marie Walz, 21 Jahre alt, von Degerloch, hieb sich den 29sten Junius 1798 mit einer Sense morgens um 9 Uhr. Sie hatte nicht gleich Hülfe, bis endlich einige Männer kamen, ihre Wunde mit Nastüchern verbanden und sie auf einem Wagen nach Hause führten. Der herbeigerufene Wundarzt reinigte die Wunde. Am nächsten Mittag um 12 Uhr kam ein Fieberanfall mit Frost, abends trat Delirium ein welcher mit Krämpfen verbunden war. Die Kranke hatte Verstopfung und wurde dreymal clystiert. Am vierten Tag stellte sich starke Salivation ein; in der Nacht auf den 5. Tag verstarb die Kranke unter starken Krämpfen".

Solche Begebenheiten waren noch vor 70 - 80 Jahren in Mitteleuropa geläufig. Heute ist der Tetanus bei uns selten geworden, aber nicht verschwunden. In der Bundesrepublik Deutschland werden pro Jahr 20 - 40 Krankheitsfälle gemeldet (15). - In der Schweiz sind von 1976 - 1981 127 Tetanuserkrankungen vorgekommen; 14 Patienten (11 %) verstarben (11). 1983 sind nur zwei Fälle gemeldet worden; die tatsächliche Zahl dürfte höher liegen. (18) Der Wundstarrkrampf kann durch die Impfung sicher verhütet werden. Da nach wie vor Erkrankungen und Todesfälle vorkommen, muß es Impflücken geben. Wir untersuchten deshalb die Tetanusimmunität unter der Bevölkerung einer Großstadt (München) und ihres Einzugsgebietes.

## Material und Methoden

Aus fünf großen Kliniken sowie einigen Arztpraxen erhielten wir insgesamt 3500 Seren von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen. Bei jeder Untersuchung wurden Alter, Geschlecht, Nationalität und Diagnose festgehalten. Seren, bei denen unvollständige Angaben vorlagen, wurden von der endgültigen Auswertung ausgeschlossen. Nicht berücksichtigt wurden Personen, die innerhalb der letzten 10 Tage gegen Tetanus geimpft worden waren. In diesen Fällen sind die Titer oft überhöht und verfälschen den Durchschnittstiter eines Kollektivs. Insgesamt ließen sich sieben Personengruppen unterscheiden:

1. Kinder und Jugendliche, die in der Bundesrepublik geboren waren;
2. Kinder griechischer, jugoslawischer und türkischer Nationalität (Kinder anderer Nationalität wurden wegen der geringen Zahl ausgeschieden);
3. Soldaten der Bundeswehr im Alter von 19-25 Jahren;
4. deutsche Erwachsene;

5. ausländische Erwachsene (Nationalität wie 2.);
6. ältere Menschen über 60 Jahren (nur Deutsche) und
7. Patienten mit malignen Erkrankungen.

Alle Seren wurden bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert und in einem Ansatz ausgewertet. Antikörper wurden mittels eines ELISA bestimmt. Die Methode stützte sich auf den von Fey und Stifler-Rosenberg entwickelten Test, wick jedoch in einigen Punkten davon ab: er wurde als "solidphase"-Methode durchgeführt. Tetanus-Toxoid wurde als Antigen in Näpfen von Mikrotiterplatten (Fa. Dynatech) absorbiert. Nach Ausschütteln und dreimaligem Waschen wurden die Testseren bzw. das Referenzserum zugegeben und 30 Minuten bei  $37^{\circ}\text{C}$  inkubiert. Anschließend wurde erneut gewaschen und Anti-Human-IgG-Immunglobulin zugegeben, das mit Peroxidase konjugiert war. Nach erneutem Waschen wurde das Substrat zugesetzt; eine Stunde später wurde die Farb-reaktion photometrisch gemessen (Multiscan, Fa. Flow, Filter 405 nm), die der vorhandenen Antikörperkonzentration proportional war.

Als Referenzserum diente humanes Tetanusimmunglobulin. Der ELISA erwies sich als empfindlich bis herab zu Antikörperkonzentrationen von 0,006 IE/ml und war damit dem Radioimmunoassay ebenbürtig (10, 19). Seren mit einem Titer über 0,01 IE/ml wurden als positiv bewertet. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem Mantel-Haentzel-Test. Wir dürfen uns bei Herrn Dr. K. Ulm (Institut für medizin. Statistik der TU München) für die freundliche Unterstützung bedanken.

## Ergebnisse:

595 Seren wurden ausgeschieden, da die Angaben unzureichend waren; insgesamt konnten die Daten von 2.905 Personen ausgewertet werden. Deutsche Kinder, Jugendliche, Angehörige der Bundeswehr sowie Erwachsene im jüngeren und mittleren Alter waren gut durchgeimpft. Mit zunehmendem Lebensalter wurden Impflücken häufiger und die durchschnittlichen Titerwerte sanken ab. Bei älteren Menschen fanden sich erhebliche Impflücken: Von 1576 untersuchten Seren waren 1043 (66,18 %) negativ. Bei den 533 positiven Befunden (33,82 %) lagen die Titerwerte durchweg im niederen Bereich (vgl. Tabelle 1). Ausländische Kinder waren gut durchgeimpft; bei ihnen waren die Durchschnittstiter niedriger als bei den deutschen Altersgenossen. Deutliche Impflücken bestanden bei ausländischen Erwachsenen: Bei Frauen über 30 Jahren waren

**Tabelle 1:** Antikörperbestimmungen gegenüber Tetanustoxoid bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen aus dem Einzugsgebiet einer Großstadt. Positive Befunde bei Kindern, Soldaten der Bundeswehr und Erwachsenen sind signifikant häufiger als bei ausländischen Erwachsenen und älteren Menschen ( $p = 0,01$ ).

Untersuchte Personengruppe	n	Alter (Jahre)	positive Befunde		negative Befunde		Titer (Mittelwert) in IE/ml
			n	%	n	%	
Kinder, Jugendliche (Geburtsort in der BR Deutschland)	193	2 - 15	186	96	7	4	4.517
Angehörige der Bundeswehr	136	10 - 25	132	97	4	3	4.522
Erwachsene (Geburtsort in der Bundesrepublik)	295	25 - 50	249	84	36	16	1.962
Ältere Menschen	1576	über 60	533	35	1043	65	0.482
Kinder (Geburtsorte im Mittelmeerraum)	110	2 - 15	90	81	20	19	1.961
Erwachsene (Geburtsorte im Mittelmeerraum)	183	25 - 50	113	61	70	39	1.258
Patienten mit Malignomen	143	25 - 50	81	56	62	44	0.379
	269	über 50	90	33	179	67	0.181

negative Befunde signifikant gehäuft. Mit zunehmendem Alter sanken die Titerwerte bei Männern wie bei Frauen ab und negative Befunde mehrten sich (vgl. Tabelle 2).

Der Vollständigkeit halber seien die Ergebnisse bei Patienten mit malignen Erkrankungen erwähnt: Auffallend waren selbst bei jüngeren Patienten gehäuft negative Befunde. Bei den positiven Werten lagen die durchschnittlichen Titer der Malignompatienten unter denen vergleichbarer Kontrollpersonen. Genauere Analysen sowie mögliche Ursachen hierfür sind andernorts diskutiert (23).

**Diskussion:**

Die ELISA-Technik ist eine spezifische Methode, um Antikörper gegen Tetanustoxoid im Serum zu erfassen. Die Empfindlichkeit entspricht der des Radioimmunassay; der ELISA ist jedoch weniger aufwendig was Geräte betrifft und bedarf nicht des Umgangs mit radioaktiven Materialien (10). Als ein Antikörpertiter, der sicher gegenüber einer Tetanusinfektion schützt, wird mindestens ein Wert von 0.01 IE/ml angegeben (1, 5). Wird dieser Titer als Kriterium zu Grunde gelegt, so sind Kinder, Jugendliche sowie jüngere Erwachsene, die in Mitteleuropa geboren sind, ausreichend gegen Tetanus geschützt. Insbesondere bei Kindern sowie Angehörigen des Heeres sind negative Befunde selten; die gefundenen Antikörpertiter liegen zum Teil weit über der kritischen Grenze von 0.01 IE/ml. Die Verhältnisse in der Schweiz sind ähnlich: Jüngere Personen (Blutspender) weisen einen sehr guten Impfschutz auf (2).

Bei deutschen Erwachsenen im mittleren Lebensalter mehrten sich negative Befunde, ohne daß dies bedrohlich erscheint. Die Zahl von Impflücken bei Senioren ist erschreckend hoch. Dies hängt damit zusammen, daß es für Erwachsene und für ältere Menschen keine Impfprogramme gibt und früher auch nicht gab. Außerdem erfolgt im Al-

ter die Antikörperbildung verzögert (12). Ein Impfschutz für ältere Menschen ist jedoch vordringlich, denn viele unserer betagten Mitbürger sind aktiv und unternehmungslustig (Hobbygärtner, Reisen, Wanderungen etc.). Bei Reisen in südliche Länder muß auf die Tetanusgefahr geachtet werden (17), auch wenn bisher keine Meldungen mitgebrachter Infektionen vorliegen. Wir selbst haben vor einigen Jahren eine Tetanusinfektion bei einer 60-jährigen Frau beobachtet, die nach einem Urlaubsaufenthalt in Spanien auftrat.

Zu bedenken ist, daß es im Alter Infektionsmöglichkeiten gibt, die jüngere Menschen kaum betreffen, so ischämische Läsionen oder Druckgeschwüre (21). Unsere Befunde großer Impflücken im Alter decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien aus der Bundesrepublik, der DDR, aus Finnland, den USA und Australien (4, 7, 9, 13, 14, 20, 22).

In der Schweiz ergab eine Umfrage von Eckmann und Hofstetter bei 111 niedergelassenen Ärzten aus der Region Bern ein ähnliches Bild: Von 906 Personen waren 175 = 20 % nicht geimpft. Dabei war der Anteil ungeimpfter Frauen auffallend hoch (15 ungeimpfte Männer, 150 Frauen). Mit zunehmendem Lebensalter nahm die Zahl ungeimpfter Personen zu (11). Diese wertvolle Studie sollte durch serologische Befunde ergänzt werden.

Ausländische Kinder aus Griechenland, Italien, Jugoslawien und der Türkei sind ebenfalls gut durchgeimpft, auch wenn die Impfanamnese "leer" ist. Bei ihnen liegen die durchschnittlichen Titerwerte niedriger als bei deutschen Kindern. Erhebliche Impflücken finden sich bei erwachsenen ausländischen Mitbürgern, wobei negative Befunde bei Frauen signifikant überwiegen. Ähnlich verhalten sich Ausländer anderer Nationalität, die nicht tabellarisch wiedergegeben sind: Bei Bewohnern der iberischen Halbinsel, aus Nordafrika sowie aus dem nahen und

**Tabelle 2:** Tetanusimmunität bei Gastarbeitern und ihren Frauen (Geburtsorte im Mittelmeerraum); positive und negative Befunde nach Alter und Geschlecht. Bei den Frauen sind negative Befunde signifikant häufiger ( $p=0,05$ ).

Altersgruppe	n	Männer		Frauen	
		positiv	negativ	positiv	negativ
20-29 Jahre	33	4	4	15	10
30-39 Jahre	57	25	5	15	12
40-49 Jahre	93	37	22	13	21
Gesamt	183	66	31	43	43

Mittleren Osten bestehen erhebliche Impflücken. Über den Impfschutz gegen Tetanus bei Ausländern, die in der Schweiz leben, haben wir keine Literaturangaben gefunden. Als Fazit ergibt sich, daß auf den Tetanusimpfschutz bei Ausländern sowie vor allem bei älteren Menschen geachtet werden sollte. Auch wenn die Antikörperbildung im Alter verzögert verläuft (12), kann im höheren Lebensalter erfolgreich gegen Tetanus geimpft werden (3, 16). Die Tetanusimpfung ist billig, wirksam und praktisch frei von Nebenwirkungen. Sie verhindert mit Sicherheit eine Tetanuserkrankung. Diese Erkrankung hat Edsall, einer der Altmeister der Tetanusforschung gerne als "unentschuldbare Krankheit" bezeichnet (6).

Zusammenfassung:

In einer sero-epidemiologischen Studie wurde die Immunität einer Großstadtbevölkerung gegenüber Tetanustoxoid geprüft. Kinder und Jugendliche mit Geburtsort in der Bundesrepublik (n = 193) waren fast lückenlos durchgeimpft; auch bei Soldaten der Bundeswehr waren fast nur positive Befunde zu finden (n = 136). Die Antikörper dieser beiden Gruppen lagen im Durchschnitt bei 4,5 IE/ml (ein Antikörpertiter von mindestens 0,01 IE/ml schützt gegen Tetanus). Bei ausländischen Kindern (Geburtsorte in Jugoslawien, Griechenland, Türkei; n = 110) war der Impfschutz gut. Unter deutschen Erwachsenen (n = 295) überwogen positive Befunde (84 %). Erhebliche Impflücken fanden sich bei älteren Menschen über 60 Jahren (n = 1576): 533 (35 %) positive Befunde standen 1043 (65 %) negativen Werten gegenüber. Auch ausländische Gastarbeiter aus dem Mittelmeerraum (n = 183) wiesen Impflücken auf (39 % negative Befunde), wobei Frauen häufiger negativ waren als Männer. Die Verhältnisse in der Schweiz dürften ähnlich liegen, wie einige Studien erkennen lassen. Die Arbeit will zu sero-epidemiologischen Untersuchungen anregen.

Summary:

Immunity against tetanus in an urban population: gaps of immunity among elderly persons. In a sero-epidemiological survey we investigated the immunity against tetanustoxoid in an urban population. Children and adolescents born in Germany (n = 193) showed an excellent immunity, negative findings being the exception. Among soldiers of the army (n = 136), negative findings were

rare too. In these boths groups the antibody titiers averaged 4,5 IU/ml. It is generally agreed that an antibody titer of 0,01 IU/ml protects against tetanus. Adults born in Germany (n = 295) had a good immunity: 84 % showed antibody - titers against tetanus. Among elderly persons, however, above 60 years of age (n = 1576) there was a striking incidence of negative findings: in 1043 persons (65 %) no antibodies could be detected. The remaining 533 persons with positive findings (35 %) had antibody-titers in the lower range (average 0,482 IU/ml). Also among foreigners and immigrant labourers from mediterrean countries (Greece, Turkey, Yugoslavia) the frequency of negative findings was high: 183 persons were examined, 70 (39 %) were negative 113 (61 %) were positive. The incidence of negative findings was highest among women from the mediterrean countries. Several small studies published in Switzerland show a similar tendency. Our paper will encourage further seroepidemiological studies.

Resumé

Au cours d'une étudeséro-épidémiologique on a examiné l'immunité de la population d'une grande ville à l'égard du toxoïde tétanique. Les enfants et les adolescents nés en République fédérale (n = 193) étaient presque tous vaccinés; parmi les soldats de l'armée fédérale ne so sont trouvés presque que des résultats positifs également (n = 136). Les titres d'anticorps de ces deux groupes étaient en moyenne de 4,5 UI/ml (un titre d'anticorps d'au moins 0,01 UI/ml protège contre le tétanos). Les enfants étrangers (nés en Yougoslavie, Crèce et Turquie (n = 110), jouissaient d'une bonne protection contre la maladie. Parmi des Allemands adultes (n = 295), les résultats positifs prédominaient (84 %). On a constaté un mauvais état de vaccination chez les personnes âgées de plus de 60 ans (n = 1576): 533 résultats positifs (35 %) contre 1043 résultats négatifs (65 %). Les travailleurs étrangers en provenance de pays méditerranéens (n = 183) étaient aussi insuffisamment vaccinés (39 % de résultats négatifs), la situation étant moins bonne encore chez les femmes que chez les hommes. La situation en Suisse devrait être comparable comme le montrent quelques études. De telles enquêtes séro-épidémiologiques devraient être encouragées.

L i t e r a t u r

1. Allerdist, H.: Impfschutz gegen Tetanus: alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede. Gelbe Hefte 21: 26 - 31 (1981)
2. Berger, V., M.Frey-Wettstein, H. Fey: Tetanusantikörper-Screening bei Blutspendern. Schweiz.med.Wschr. 111: 61 - 66 (1981)
3. Brooks, G.F., T.M. Buchana: Tetanus toxoid immunization of adults: a continuing need. Ann.int.Med.73: 603 - 606 (1970)
4. Crossley, K.P., J.B.Irvine: Tetanus and diphtheria immunity in urban Minnesota adults. J.Amer.med.Ass. 242: 2298 - 2300 (1979).
5. Eckmann, L.: Principles on Tetanus. Proc.of the Intern.Conf.on Tetanus. Bern und Stuttgart 1967.
6. Edsall, G.: The inexcusable disease. J.Amer.med.Ass. 235: 62 - 63 (1976).
7. Finger, H., E.Habermann, K.Bracharz, H.Hof: Tetanus-Immunität im Senium. Zbl.Bakt.Hyg. I.Abt. Orig. B 161: 188 - 193 (1975).
8. Fraser, D.W.: Tetanus in the United States 1900 - 1969. Amer.J.Epid.96: 306 - 312 (1972).
9. Friedel, E., M.Schmidt: Zum Immunitätsverhalten gegen Tetanus im Alter. Z.Alternsforsch.34: 497 - 501 (1979).
10. Frühwein, N., V.Hochstein-Mintzel: Bestimmung von Tetanus-Antikörpern im menschlichen Serum mit dem ELISA-Test. Ärztl.Labor 26: 271 - 274 (1980)-
11. Hofstetter, H., L.Eckmann: Enquête concernant l'état de vaccination contre le tétanos dans la population bernoise. Méd. et Hyg. 41: 3659 - 3664 (1983).
12. Kishimoto, S., S.Tomino: Age-related decrease in frequencies of B-cell precursors and specific helper T-cells involved in the IgG anti-tetanus toxoid antibody production in humans. Clin.Immunol.Immunopathol.25: 1 - 10 (1982).
13. Milligan, S.J., E.Cherubin, R.Sherwin: A serological survey of tetanus and diphtheria immunity in New York city. Arch.enviro. Health 15: 776 - 781 (1976).
14. Penin, F., C.Baustert: Enquête sur l'immunité anti-tétanique de sujets de plus de 60 ans. Annal.med. de Nancy et de l'Est 22: 19 - 21. 23 - 25 (1983).
15. Pöhn, H.P.: Die infektionsepidemiologische Situation in der Bundesrepublik Deutschland 1979. Fortschr. Med. 99: 285 - 288 (1981).
16. Ruben, F., J.Nagel, P.Fireman: Antitoxin response in the elderly to tetanus-diphtheria immunization. Amer. J.Epid. 108: 145 - 149 (1978).
17. Steffen, R.: Reisemedizin. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo 1984.
18. Steffen, R.: Persönliche Mitteilung 1984.
19. Stifler-Rosenberg, G., H.Fey: Messung von Tetanus-Antitoxin mit dem ELISA. Schweiz. med. Wschr.107: 1101 - 1104 (1977).
20. Trinca, J.C.: Immunity to tetanus in Victoria. Med.J.Austr. 2: 595 - 598 (1973).
21. Urbanyi, B., G.Spillner: Ischämische Hautläsionen und Tetanus-Immunsierung. Gelbe Hefte 23: 160-162 (1983).
22. Viljanen, M.K., S.Nieminen: Immunity to tetanus in Finland. Scand.J.Infect.Dis. 12: 211 - 213 (1980).
23. Werner, G.T., W.E. Berdel, N.Frühwein, K.Ulm: Untersuchungen zur Tetanusimmunität der Bevölkerung einer Großstadt. Therapiew. im Druck.

Für technische Mitarbeit danken wir Frau Gisela Rauh und Birgit Spengler.

Für die Verfasser:

Dr.med.habil G.T. Werner

Geigerstr. 11

D - 8000 München 21