

# **Hospitalisierung von Kindern aufgrund einer Pertussisinfektion.**

Eine epidemiologische Untersuchung an der Kinderklinik Graz

2001-2013.

## **DIPLOMARBEIT**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae universae

(abgek. *Dr. med. univ.*)

an der Medizinischen Universität Graz

vorgelegt von

Julian WENNINGER

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ. Prof. Dr. Bernhard Resch

eingereicht VI/2014

## Eidesstattliche Erklärung

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, im Mai 2014*

## Zur geschlechtergerechten Sprache in dieser Diplomarbeit

*Bezugnehmend auf das Bundesgleichbehandlungsgesetz und den Frauenförderungsplan der Medizinischen Universität Graz und im Wissen um die Bedeutung der geschlechtergerechten Sprache wird jene in dieser Diplomarbeit angewandt.*

*An dieser Stelle wird nicht der lapidare Hinweis gegeben, dass ein „Patient“ auch eine Frau sein könnte: denn die Sprache reproduziert die gesellschaftlichen Verhältnisse und ist gleichsam ihr Produkt. Aus diesem Grund wird hier sowohl die vollständige Paarform verwendet als auch das Binnen-I.*

*Diese Ansprüche kann das generische Maskulinum nicht erfüllen. Von all jenen, die diese Diplomarbeit lesen, wird ausreichende Lesekompetenz angenommen, das Geschriebene ‚auch‘ in der geschlechtergerechten Form verarbeiten zu können.*

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die bisherige Höchstzahl an Pertussisinfectionen 2010 (WHO vaccine-preventable diseases – Austria; 2009, Update 2011) entspricht dem Stand von 1982, bevor eine allgemeine Impfeempfehlung für Pertussis ausgesprochen war. Ziel dieser Studie ist, für die Univ.-Kinderklinik Graz repräsentative Kennzahlen zur Hospitalisierung von Kindern wegen einer Pertussisinfection von 2001 bis 2013 zu erheben.

**Methoden:** Es handelt sich um eine retrospektive single-center Studie. Einschlusskriterien für alle Kinder und Jugendlichen, die während 2001 bis 2013 an der Kinderklinik Graz hospitalisiert wurden, waren nach ICD-10 die Codes A37.0, A37.1 und A37.8. Die Rekrutierung erfolgt mittels elektronischer Datenverarbeitung aus MEDOCS. Erfasst wurden perinatale Daten sowie Hospitalisierungsdaten mit Datum der Hospitalisierung (Monat/Jahreszeit), Dauer der Hospitalisierung, Dauer des PICU-Aufenthalts, Beatmung, Sauerstofftherapie, Schweregrad der Infektion (LRI-Score). Zusätzlich wurde versucht, den Impfstatus, eine Sozialanamnese und eine eventuelle Infektionsquelle zu erheben.

**Ergebnisse:** Im Untersuchungszeitraum von 2001 bis 2013 wurden 241 Erkrankungsfälle wegen einer nachgewiesenen Pertussisinfection registriert. Trotz einer breiten Auslenkung des Jahresverlaufs zeigt sich eine Steigerung der registrierten Fälle von 371% vom Durchschnitt der Jahre 2001/2002/2003 mit  $n=7$  zum Durchschnitt der Jahre 2013/2012/2013 mit  $n=33$ .

54% der hospitalisierten Kinder waren Knaben, deren durchschnittliches Alter bei Hospitalisierung bei 49 Monate lag (range von 1 – 212 Monate). 46% waren Mädchen, deren Alter durchschnittliches Alter bei rund 39 Monate lag (range von 1 – 211 Monate). Die jüngsten hospitalisierten Kinder beiderlei Geschlechter waren unter 1 Monat alt, die ältesten rund 17,6 Jahre.

Die saisonale Verteilung zeigt eine starke Häufung der Fälle mit  $n=72$  in den Herbstmonaten (Sept., Okt., Nov.), während die Sommer- (Juni, Juli, Aug.) und Wintermonate (Dez., Jan., Feb.) 62 beziehungsweise 61 Fälle zeigten. Die wenigsten Hospitalisierungen im Beobachtungszeitraum erfolgten im Frühjahr (März, April, Mai) mit  $n=42$ .

**Schlussfolgerung:** An der Kinderklinik Graz zeigte sich im Beobachtungszeitraum von 2001 bis 2013 eine starke Zunahme an Hospitalisierungen von Kindern aufgrund einer Pertussisinfektion, was dem weltweiten Trend entspricht. Knaben wurden rund 10% häufiger stationär behandelt als Mädchen. Die meisten Hospitalisierungen erfolgten in den Monaten September bis November.

**Schlagworte:** Pertussis – Pertussisinfektion – Bordetella pertussis – Impfung – Impfschutz

## Abstract

**Background:** The highest number of pertussis infections so far in 2010 (WHO vaccine-preventable diseases – Austria; 2009, Update 2011) resembles the peak of 1982, which was years before the general pertussis vaccination recommendation was declared. Aim of this study is to collect representative data to the hospitalisation of children due to a pertussis infection.

**Methods:** This study conducted is a retrospective, single center study. Inclusion criteria for all children hospitalised at the university paediatric hospital of Graz between 2001 and 2013 were selected according to ICD-10 A37.0, A37.1 und A37.8. We recruited the patients by electronic data processing via MEDOCS. Recorded were perinatal data and data of hospitalisation (month and year), length of hospitalisation, length of PICU treatment, ventilation and oxygenation and severity of the infection using LRI score. In addition, we tried to take a social anamnesis, scanned for a potential source of infection and verified the vaccine status.

**Results:** In the period of observation from 2001 to 2013 241 verified cases of pertussis were found. Even though a deflection over the years became apparent, an increase of 371% from the mean of the years 2001/2002/2003 with n=7 to the mean of the years 2011/2012/2013 with n=33 was found.

54% of children hospitalised were male, whose average age when hospitalised was 49 months (range from 1 – 212 months). 46% were female whose average age when hospitalised was 39 months (range from 1 to 211 months). The youngest children of both sexes hospitalised were less than 30 days old, the oldest roughly 17 and a half years.

The seasonal comparison displayed an accumulation in autumn (Sept., Oct., Nov.) with n=72, while the count of children hospitalised in summer (June, July, Aug.) and winter (Dec., Jan., Feb.) were about the same. The fewest children were hospitalised in spring (march, april, may) with n=42.

**Conclusion:** In the period of observation a high increase of children hospitalised due to a pertussis infection was found, which resembles a worldwide observation. Male were 10%

more often treated in the hospital than females. The peak incidence of hospitalisations was in autumn.

**Phrases:** Pertussis – pertussis infection – bordetella pertussis — vaccination – vaccine protection

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG, FRAGESTELLUNG, RELEVANZ.....</b>	<b>1</b>
1. 1. IMPFUNG UND IMPFPLAN.....	4
1.2.1 HISTORISCHER ABRISS DER IMPFUNG .....	4
1.2.2 IMMUNOLOGISCHE ASPEKTE.....	6
1.2.3 IMPFEN UND IMMUNISIEREN .....	9
1.2.3.1 PASSIVE IMMUNISIERUNG.....	9
1.2.3.2 AKTIVE IMMUNISIERUNG .....	12
1.2.4 IMPFPRÄVENTABLE KRANKHEITEN.....	13
1.2.5 IMPFMÜDIGKEIT ALS RISIKO .....	14
1.2.6 DER ÖSTERREICHISCHE IMPFPLAN .....	19
1.2.7 DIE PERTUSSIS-IMPFUNG .....	23
1.3 PERTUSSIS .....	27
1.3.1 DEFINITION.....	28
1.3.2 EPIDEMIOLOGIE UND INFektion .....	28
1.3.3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE.....	31
1.3.4 SYMPTOME UND KLINISCHE MANIFESTATION .....	33
1.3.5 KOMPLIKATIONEN .....	34
1.3.6 DIAGNOSESTELLUNG UND SICHERUNG.....	35
1.3.7 THERAPIE UND PROPHYLAXE.....	37
1.3.8 PERTUSSIS UND SCHWANGERSCHAFT .....	39
<b>2. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>41</b>
<b>3. ERGEBNISSE UND RESULTATE.....</b>	<b>44</b>
3.1 HOSPITALISIERUNGEN NACH JAHR.....	45
3.2 HOSPITALISIERUNGEN NACH GESCHLECHT .....	45
3.3 HOSPITALISIERUNGEN NACH JAHRESZEIT .....	46
3.4 ALTER BEI HOSPITALISIERUNG .....	47
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>48</b>
4.1 LIMITATIONEN UND VORZÜGE DER STUDIE .....	48
4.1 HOSPITALISIERUNGEN NACH JAHR .....	50
4.2 HOSPITALISIERUNGEN NACH GESCHLECHT .....	52
4.3 HOSPITALISIERUNGEN NACH JAHRESZEIT .....	53
4.4 ALTER BEI HOSPITALISIERUNG .....	54
<b>5. SCHLUSSFOLGERUNGEN .....</b>	<b>56</b>
<b>6. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>57</b>
<b>7. POSTER DER STUDIENERGEBNISSE (ÖGKJ 2013).....</b>	<b>65</b>

## Abkürzungsverzeichnis

ACT	.....	Adenylatzyklase-Toxin
AK	.....	Antikörper
AG	.....	Antigen
BALT	.....	bronchus associated lymphoid tissue
BMG	.....	Bundesministerium für Gesundheit
DTPa	.....	Diphtherie, Tetanus, Pertussis (azellulär) – Impfung
DTP	.....	Diphtherie, Tetanus, Pertussis – Impfung
DT	.....	Diphtherie/Tetanus – Impfung
DNT	.....	Dermo-Nekrose-Toxin
ELISA	.....	enzym-linked immunio sorbent assay
IPV	.....	inaktivierte Poliomyelitisvakzine
Hib	.....	Haemophilus influenzae
HBV	.....	Hepatitis B Virus
HCV	.....	Hepatitis C Virus
GALT	.....	gut associated lymphoid tissue
FHA	.....	filamentöses Hämagglutinin
IgA	.....	Immunoglobulin A
IgD	.....	Immunoglobulin D
IgE	.....	Immunoglobulin E
IgG	.....	Immunoglobulin G
IgM	.....	Immunoglobulin M
kD	.....	Kilodalton
LOS	.....	Lipo-Oligo-Saccharid

NK	.....	natural killer cells
PAMP	.....	pathogen associated molecular structures
PCR	.....	Polymerase Chain Reaction
PTA	.....	Pertussis-Toxin
PRN	.....	Pertaktin
TCT	.....	Trachea-Cytotoxin
TCF	.....	Trachea-Colonisierungsfaktor
RSV	.....	respiratory syncytial virus
UAW	.....	unerwünschte Arzneimittelwirkung

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Historische Daten zur aktiven und passiven Immunisierung. Auswahl.

Tabelle 2. Impfstoffe aus Viren

Tabelle 3. Impfstoffe aus Bakterien

Tabelle 4. Virulenzfaktoren von Bordetella pertussis

Tabelle 5. Strategien der Pertussisimmunisierung.

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Pertussisinzidenz in Österreich von 1980 bis 2010 updated Oct/2011, modifiziert nach World Health Organisation: WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2009 global summary – Austria.

Abbildung 2. Erkrankungsraten, Durchimpfungszahl und die UAW der Impfung.

Abbildung 3. Gesamt-Impfplan für Säuglinge und Kleinkinder 2014 inklusive nicht kostenfreier Impfungen.

Abbildung 4. Impfplan für Schulkinder 2014 inklusive nicht kostenfreier Impfungen.

Abbildung 5. Impfplan für Erwachsene 2014 inklusive nicht kostenfreier Impfungen.

Abbildung 6. Altersverteilung von 48 Patienten/Innen, die in einem Beobachtungszeitraum von 14 Monaten stationär behandelt werden mussten. Grafik von [17] nach [18].

Abbildung 7. Bordetella pertussis in Gramfärbung; Copyright [11].

Abbildung 8. Gemeinsame Darstellung diagnostischer Methode und klinischem Stadium in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Infektion, nach [6].

Abbildung 9. Absolutzahlen der Pertussisfälle an der Kinderklinik des LKH Graz von 2001 bis zum 1. Halbjahr 2013.

Abbildung 10. – Hospitalisierungen an der Kinderklinik des LKH Graz von 2001 bis zum 1. Halbjahr 2013 nach Geschlecht.

Abbildung 11. Absolutzahlen an hospitalisierten Kindern und Jugendlichen von 2001 bis zum 1. Halbjahr 2013 nach Jahreszeitcluster.

Abbildung 12. Absolutzahlen an hospitalisierten Kindern und Jugendlichen von 2001 bis zum 1. Halbjahr 2013 nach Monat

Abbildung 13. Alter der hospitalisierten Kinder und Jugendlichen von 2001 bis zum 1. Halbjahr 2013 in Jahren.

Abbildung 14 – Pertussisfälle von 1922-2010, aus [35], S. 212.

Abbildung 15. Verteilung und Anteil der hospitalisierten Fälle nach Alter.

# 1. Einleitung, Fragestellung, Relevanz

“My suspicion, which is shared by others in my profession, is that the nearly 10,000 SIDS deaths that occur in the United States each year are related to one or more of the vaccines that are routinely given children. The pertussis vaccine is the most likely villain, but it could also be one or more of the others.”  
Robert Mendelsohn<sup>1</sup>, M.D.

Pertussisinfektionen werden in den letzten Jahren gehäuft bei älteren Kindern und Jugendlichen beobachtet, was in Abbildung 1 [2] veranschaulicht wird. Dies könnte einerseits auf eine reduzierte Impfbereitschaft für die Kinder durch die Eltern zurückgeführt

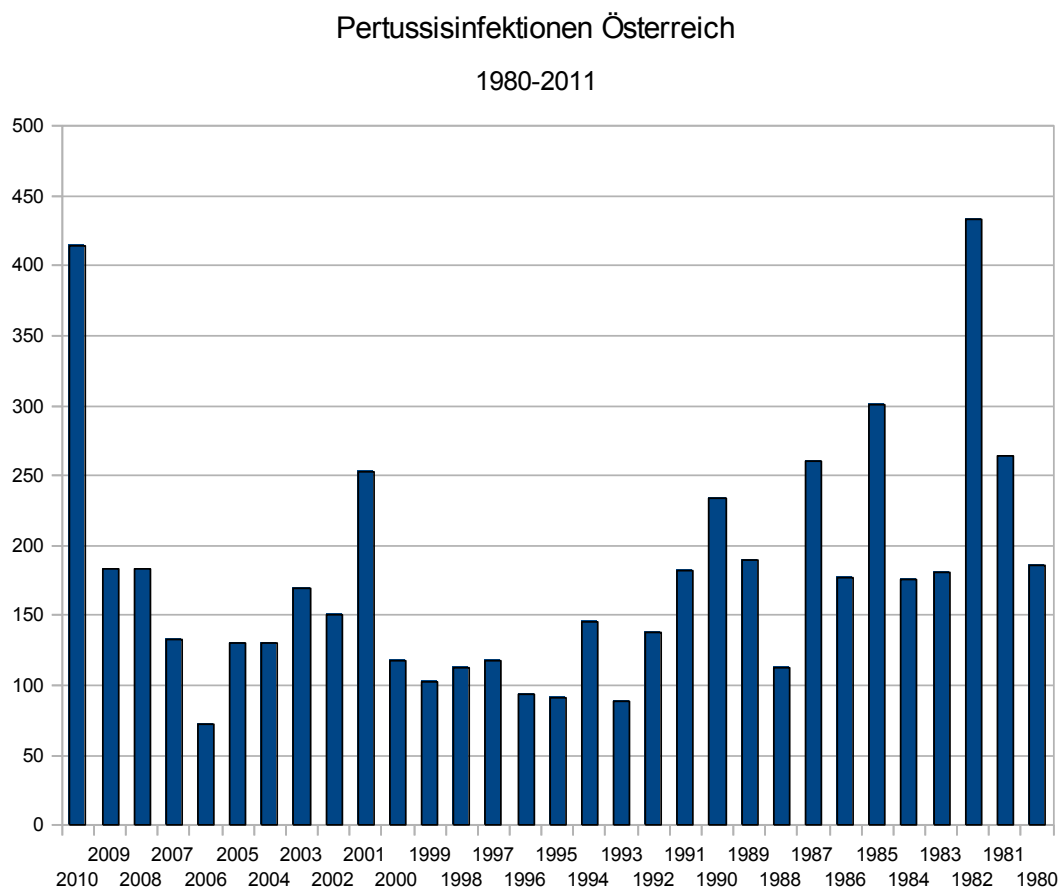


Abbildung 1. Pertussisinzidenz in Österreich von 1980 bis 2010 updated Oct/2011, nach World Health Organisation: WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2009 global summary – Austria.

<sup>1</sup> Dieser und weitere horrible Aussprüche zu Impfungen sind online unter [www.rense.com/general7/onllysafe.htm](http://www.rense.com/general7/onllysafe.htm) zu bestaunen.

werden, andererseits auf die Unterlassung der Pertussis-Auffrischungsimpfungen im Jugendalter, besonders, wenn die Auffrischung für mehr als 5 Jahre unterlassen wird [1]. Das beobachtete Alter der hospitalisierten PatientInnen ist folglich variabel, vor allem scheinen jedoch Kinder und Jugendliche davon betroffen zu sein.

In Abbildung 1 ist ein deutlich zu sehen, dass es in den letzten Jahren zu einem relevanten Anstieg der Pertussisinfektionen oder zumindest einer verstärkten Identifizierung solcher Fälle in Österreich gekommen ist. Davor war es seit Beginn der Erfassung 1980 immer wieder zu größeren Fallzahlen gekommen und einzelnen Jahren, die eine besonders große Zahl aufwiesen, wie etwa 1981, 1982 und 1985. Insgesamt lässt sich aus dieser Darstellung eine Abnahme der Fälle beobachten; besonders das Jahr 1988 weist eine geringe Zahl von rund 115 Fällen auf, welche erst fünf Jahre später, 1993, erstmals unterschritten wurde. Ab diesem Jahr zeigte sich eine Stagnation auf niedrigem Niveau und einzelnen stärkeren Jahren, wobei besonders ab 2007 die Zahl wieder zunahm.

Der Rekordwert von 2010 mit über 400 dokumentierten Krankheitsfällen befindet sich fast auf Höhe des bisherigen Höchstwertes im Jahr 1982, der einige Jahre vor der Impfpflicht lag - obwohl seit der ausschließlichen Verwendung des nebenwirkungsarmen azellulären Kombinationsimpfstoffes ab dem Jahr 1999 die Pertussis-Impfrate im Vergleich zu den Ganzkeimvakzinen gestiegen ist.

Interessant wäre zu erfahren - nicht zuletzt in Hinblick auf die Entwicklung adäquater Interventionsstrategien - in welchem Alter die Patienten und Patientinnen an den beschriebenen Pertussisfällen erkrankt sind. Im Kindesalter liegen Impfschutz und Durchimpfungsrate zwischen 80 und 95%, sodass es sich bei Kindern meist entweder um *non responder* oder um passive Impfverweigerung handelt. Wenn Pertussis im Erwachsenenalter ausbricht und auch als solches diagnostiziert wird<sup>2</sup>, ist anzunehmen, dass entweder keine Grundimmunisierung stattfand oder keine adäquate Auffrischung. So können Kinder nicht nur über Mitschüler und Mitschülerinnen, sondern auch über Eltern und Großeltern infiziert werden [3].

---

<sup>2</sup> Tatsächlich sind Symptome und Verläufe im Erwachsenenalter meist milder als bei Kindern; fehlt aber der typische, stakkatoartige Husten, bleibt die Infektion meist unerkannt. Eine PCR wird selten herangezogen.

Da die Keuchhustenerkrankung im Säuglingsalter einen besonders schweren Verlauf zeigen kann und

- eine Impfung erst mit dem 3. Lebensmonat vorgesehen ist und
- von einer Immunität erst mit der 3. Teilimpfung ausgegangen werden kann,

muss besonderes Augenmerk auf die Herdenimmunität als Schutz gelegt werden. Dabei soll ab " dem 19. Lebensjahr bis zum 60. Lebensjahr eine Auffrischungsimpfung mit Pertussis als Kombinationsimpfstoff mit Diphtherie (dip), Tetanus (TET), und Polio (IPV) alle 10 Jahre und ab dem 60. Lebensjahr alle 5 Jahre erfolgen mit einem Dreifachimpfstoff (dip-TET-IPV) erfolgen" [4].

Die große Relevanz dieser Erkrankung wird nicht nur aufgrund der steigenden Fallzahlen deutlich, sondern auch, da mit einer Verringerung oder Aufweichung der Herdenimmunität Neugeborene und Säuglinge besonders gefährdet sind. Bei ersten wird eine Letalität von bis zu 3% angegeben [5] und darf daher nicht ignoriert werden. Neben dem Leid, dass durch eine präventive Maßnahme hätte verhindert werden können, sind durch Krankenstände und Ausfälle auch volkswirtschaftliche Ausfälle zu erwarten. Besonders in einem nahen Zusammenhang von Aufwand und Resultat der Impfung muss dies erwähnt werden. In jedem Fall verdeutlicht die Relevanz der Erkrankung die Relevanz dieser Untersuchung und schließlich dieser Abhandlung.

Die Hypothese, der in der Diplomarbeit nachgegangen wird, lautet: Die Hospitalisierungsrate bei Pertussisinfektion korreliert mit spezifischen Risikofaktoren wie beispielsweise Alter, Impfstatus und/oder Jahreszeit. Eben diese *big three* werden erfasst, zusätzlich wird noch auf das Geschlecht der hospitalisierten Kinder erfasst. Im Zuge der Erhebung und statistischen Auswertung wird klarer werden, ob zwischen diesen eine Korrelation angenommen werden kann oder die ursprüngliche Hypothese verworfen werden muss.

Nach einer knappen Einleitung zu relevanten Themen dieser Abhandlung werden die gewonnenen Ergebnisse der Studie dargestellt und kontextualisiert. Nicht zuletzt werden diese dazu beitragen, vollkommen falsche Aussprüche wie den eingangs erwähnten, zu widerlegen.

## 1. 1. Impfung und Impfplan

### 1.2.1 Historischer Abriss der Impfung

In dieser Arbeit über Pertussis und seine Impfung soll im Sinne breiterer Bildung die Geschichte der Impfung als Methode berichtet werden. Als klassische Seuche und Exemplarstück können die Pocken herangezogen werden. Thukydides beschrieb vor rund 2500 Jahren einen zuverlässigen und lebenslangen Schutz, sofern man die Pocken überstanden hatte, während in China Kinder mit zerriebenem Schorf der Hautläsionen Pockenkranker eingerieben wurden, da auch hier beobachtet wurde, dass diese so behandelten Menschen sich nicht mehr vor den Pocken fürchten mussten [1]. In Indien wird von ähnlichen Impfungen bereits 1500 Jahre vor Christus berichtet [3].

Als zu Beginn des 18. Jahrhunderts dieses Wissen nach Europa kam, wurden vereinzelt ähnliche Impfungen vorgenommen. Zumeist wurde pus einer erkrankten Person verwendet, um dieses über einen kleinen Hautschnitt mittels Inokulation in den Organismus einer zweiten einzubringen. Als sich diese Methode zuerst wirksam zeigte, wurde sie verstärkt angewandt, was jedoch aufgrund des gegebenen Infektionsrisikos auch zu Todesfällen führte. Diese Variolation, also Impfung mit abgeschwächten, aber noch lebenden Erregern, wurde auch im Orient und in Gebieten Westafrikas durchgeführt. Allerdings war sie nicht ungefährlich, da es neben den leichten Spontanverläufen auch immer wieder zu fulminanten Krankheitsverläufen kam [2]. In späteren Jahren desselben Jahrhunderts hat der britische Viehzüchter Benjamin Jesty bemerkt, dass viele seiner bäuerlichen Kollegen und Kolleginnen nicht an den Pocken erkrankten, wenn sie zuerst an den wenig gefährlichen Kuhpocken gelitten haben. So benutzte er Kuhpockenpustelflüssigkeit, um diese seiner Frau und seinen Kindern in die zuvor sorgfältig aufgeritzte Haut zu reiben. Diese blieben von weiteren Pockenepidemien verschont.

Diese Methode übernahm der britische Arzt Edward Jenner und überzeugte 16 seiner PatientInnen an einem derartigen Versuch teilzunehmen. Da alle diesen gut überlebten, nahm er am 14. Mai 1796 die nächste große Hürde und verabreichte einem achtjährigen Kind zuerst Kuhpockenflüssigkeit und danach „echtes Blatterngift“. Dieser überstand diese Prozedur mit guter Gesundheit. Jenner wandte diese Methode dann weiter an, wobei er

jeweils aus den am Menschen gebildeten Blättern Flüssigkeit entnahm und diese zur weiteren Impfung verwendete. Als er 1798 seine Ergebnisse mit dem Titel *Inquiry into the Causes and Effects of Variolae Vaccinae* veröffentlichten wollte, verweigerte ihm dies die *Royal Society of Public Health* aus Angst um ihren Ruf [1; 2]. Der Begriff der Vakzination (lat. vacca für Kuh) hat sich jedoch erhalten.

In Italien unternahm Luigi Sacco diese Methode und impfte rund 500.000 Menschen gegen die Pocken, die zuvor als eine der Geißeln der Menschheit gegolten haben. Viele andere Länder, darunter auch Bayern im Jahr 1807, übernahmen diese Impfung später in ihr Pflichtprogramm. Während 1828 noch rund 85.000 Menschen den Pocken starben, waren es im Jahr 1914 nur noch 18 und ab 1926 galt Deutschland als pockenfrei.

<b>Jahr</b>	<b>Krankheit/Infektion</b>	<b>Art des Impfstoffes</b>
<b>1796</b>	Pocken	natürlich attenuierte Kuhpockenviren
<b>1885</b>	Tollwut	attenuierte oder inaktivierte Viren
<b>1890</b>	Diphtherie, Tetanus	Antitoxine
<b>1926</b>	Pertussis	Inaktivierte Bakterien
<b>1927</b>	Tuberkulose	lebende, attenuierte Bakterien
<b>1963</b>	Masern	Inaktivierte / replikationsfähige atten. Viren
<b>1976</b>	Tollwut	Inaktivierte Viren (HDCV)
<b>1983</b>	Varizellen	replikationsfähige attenuierte Viren
<b>1994</b>	Pertussis	azelluläre Antigene (Europa)
<b>1999</b>	Meningokokken	Konjugatimpfstoff (Gruppe C)
<b>2006</b>	Humanes Papillomavirus	Rekombinantes L1-Protein als <i>virus like particle</i>
<b>2007</b>	Herpes zoster	replikationsfähige attenuierte Viren
<b>2010</b>	Meningokokken	Konjugatimpfstoff (Gruppe A, C, W135, Y)

Tabelle 2. Historische Daten zur aktiven und passiven Immunisierung. Auswahl, modifiziert nach [3].

Es sollte aber noch bis ins 20. Jahrhundert dauern, bis Louis Pasteur und Robert Koch die Mechanismen der Impfung erklären konnten [1].

Impfstoffe selbst wurden zu Beginn des 20. Jahrhunderts in zunehmender Zahl produziert; die erste Generation an Impfstoffen bestand meist aus partiell gereinigten Toxinen (Diphtherie, Tetanus) oder abgetöteten Bakterien (Typhus, Cholera, Pertussis), die zum Teil noch immer in Verwendung sind. Mit der Einführung der Zellkultur in den späten 1940er Jahren konnten auch Erfolge bei viralen Impfstoffen erzielt werden, da nun diese nicht nur in großer Zahl erzeugt, sondern auch attenuiert werden konnten. In Tabelle 2 erfolgt eine Übersichtsdarstellung von Beginn der Impfanstrengungen bis ins Jahr 2010 [nach 3] und Auswahl von Krankheiten und ihren Impfungen.

Tatsächlich gibt es noch zahlreiche Infektionskrankheiten, gegen welche noch keine Impfung vorliegt, etwa AIDS, HCV, Dengue-Fieber; gegen Lepra, Meningokokken Gruppe B, Malaria oder Leishmaniose. Vor allem in ärmeren Gebieten tragen diese zu großem Ausmaß zu unnötigem Leid und Tod bei.

### **1.2.2 Immunologische Aspekte**

Der Mensch kann sich eines mehrstufigen, immunologischen Schutzsystems bedienen, um Krankheitserreger und ihre Folgen, beispielsweise lokale Gewebsdestruktion, zu vernichten oder zu verringern. Die Immunität als Ziel der Impfung beschreibt grundsätzlich einen durch das Immunsystem verursachten Schutzeffekt vor einer Infektionskrankheit [7].

Die erste Abwehrstufe stellen hierbei Haut und Schleimhäute dar, die eine physikalische Barriere bilden und aufrecht erhalten. Auch beispielsweise Augen, Mundhöhle und Magen werden durch Schutzsysteme oder Substanzen wie Lysozym oder Salzsäure vor mikrobieller Besiedlung geschützt oder weisen selbst eine schützende bakterielle Flora auf. Überwindet nun ein Krankheitserreger diese erste Hürde, wird die angeborene oder unspezifische Immunabwehr (natural killer cells, cytotoxische T-Zellen, Phagozyten) aktiviert und vermag die allermeisten Infektionen zu neutralisieren. Neben der zellulären Antwort erfolgt die Abwehr auch über humorale Bestandteile, zumeist Plasmaproteine und Interleukine. So ist

die erste Reaktion des Körpers als umfassend und angepasst, aber als eher unspezifisch anzusehen.

Das Immunsystem stellt eine Art „flüssiges Organ“ dar, welches auch solide Komponenten aufweist. Diese Zweiteilung in primäre (Thymus, Knochenmark) und periphere lymphatischen Organe (Milz, *gut and bronchus associated lymphoid tissue, GALT bzw. BALT*) als Orte der adaptiven Immunantwort ist erfolgreich.

Die Zellen des angeborenen Immunsystems sind darüber hinaus wichtig, um molekulare Strukturen eines Pathogens als fremd zu erkennen; danach werden sie zumeist aufgenommen und soweit verändert, dass sie als Antigene dem spezifischen Immunsystem präsentiert werden können. Dies ermöglicht ihnen auch eine Unterscheidung der möglichen Gefahr durch Erreger und folglich Qualifizierung der Immunantwort. Ist diese gegeben, wird eine Entzündungsreaktion als Immunantwort provoziert, die durch

- Eikosanoiden (zB. Prostaglandine), wirken pyretisch und vasodilatativ
- Zytokinen, dienen der Kommunikation zwischen Leukozyten
- Chemokinen, welche die zelluläre Chemotaxis fördern und
- antiviral wirkenden Interferonen

unterstützt wird und in ihrem Ablauf weitere Immunzellen anzieht und rekrutiert [7]. Besonders Monozyten, die wichtigste Gruppe unter den Phagozyten, sind hierfür von Bedeutung, da sie aktiv zum Entzündungsherd wandern und körperfremde Strukturen phagozytieren. Die Makrophagen als Untergruppe der Monozyten schütten nun Inflammationsmediatoren wie IL-1, IL-8 und TN-L aus und locken so Lymphozyten zum Entzündungsgeschehen.

Dendritische Zellen erkennen pathogenassoziierte molekulare Strukturen (*pathogen associated molecular structures, PAMP*) und phagozytieren diese ebenfalls; in dieser Prozessierung entstehen Peptidfragmente [7]. Der Kontakt zu Antigenen führt zu einem Reifungsprozess der dendritischen Zellen, welche ihrerseits in Lymphknoten einwandern und dort als reife Zellen mit den weiteren Zellen des adaptiven Immunsystems in Kontakt treten und interagieren.

Sollte dies jedoch nicht vollkommen möglich sein, wird die nächste Stufe der Immunabwehr aktiviert: die spezifische oder erworbene Abwehr, zu welcher T- und B-Zellen, sowie die von ihnen produzierten Antikörper zählen. Sie weisen eine sehr hohe Spezifität auf, ihre Entwicklung dauert jedoch länger als die unspezifische Immunantwort. Eine willkommene Folge dieser Reaktion ist die Ausbildung eines immunologischen Gedächtnisses, welches bei erneutem Antigenkontakt rascher reagieren kann [7].

B-Zellen entstehen grundsätzlich antigenunabhängig aus Stammzellen im Knochenmark; sobald sie ihre Reife erlangt haben, wandern sie in lymphatische Organe (Lymphknoten, Peyer-Plaques), zirkulieren aber auch im Blut. Bei Kontakt mit einem Antigen werden diese Zellen ähnlich den T-Zellen aktiviert, was einen Differenzierungsprozess in B-Gedächtniszellen oder in antikörperproduzierende Plasmazellen bedingt. Die B-Zellen weisen jeweils nur einen, dafür aber speziellen, Rezeptor für ein Antigen auf. Diese Aktivierung der B-Zelle unterliegt praktisch immer der Kontrolle durch T-Zellen [7]. Die Gedächtniszellen unter den B-Zellen sind nach 4 Wochen seit Beginn der Immunantwort in geringer Zahl noch nachweisbar.

Die Bildung der spezifischen Antikörper beginnt mit den pentameren der Klasse M (IgM), auf welche die der Klasse G (IgG) folgen. Diese IgG-AK gewinnen mit der Zeit an Antigen-Spezifität, was mit zunehmender Avidität umschrieben werden kann und bei einer erneuten Infektion Schutz bietet. Hierfür sind die Gedächtniszellen, B-Lymphozyten, von Bedeutung, die bei der weiteren Exposition über aktivierte Plasmazellen zu einer beschleunigten und stärkeren IgG-Produktion führen [9].

Besonders den T-Helferzellen (CD4-positiven Lymphozyten) und den zytotoxischen T-Zellen (CD8-positive Lymphozyten) kommt hierbei große Bedeutung zu, die einen *switch* von IM zu IgG auslösen, welcher für die weitere Immunantwort sehr wichtig ist. Die T-Zell abhängige Immunantwort reagiert auf Proteinantigene und ist daher von Geburt an möglich, während der Kontakt zu Lipoproteinen und Polysacchariden innerhalb der ersten 18-24 Monate eine T-Zell-unabhängige Immunantwort auslöst. Das hat zur Folge, dass IgG-Antikörper wie auch Gedächtniszellen nicht stimuliert werden und bei erneutem Kontakt kein Schutz vorbesteht. Dies ist wichtig bei Impfungen oder Infektionen mit bekapselten Bakterien wie

Meningokokken, Pneumokokken oder Haemophilus, da ihre Virulenzfaktoren auf Polysaccharidverbindungen beruhen [9].

Die spezielle weitere Differenzierung der T-Helferzelle wird nach Kontakt mit einem Antigen ausgelöst. Auf diese Aktivierung der T-Zellen findet eine starke Vermehrung statt, wobei die spezifische Population um bis zu das 100.000-fache ansteigt [3]. Diese große Zahl an aktiven T-Zellen bleibt nur wenige Tage aktiv und wird dann wieder eliminiert; ein kleiner Teil dieser Zellen bleibt jedoch bestehen und entwickelt sich zu langlebigen Gedächtnis-T-Zellen weiter; sie sind über Monate und Jahre noch nachweisbar und aktiv und arbeiten dem Immunsystem zu.

Die Dauer des Impfschutzes, der durch die Gedächtniszellen konstituiert wird, wird meist über spezifische Antikörpertiter bestimmt. Diese Halbwertszeit an Antikörpern wird beispielsweise für Tetanus mit 11 Jahren veranschlagt, für Varizellen mit 50 Jahren und bei Masern und Mumps sogar rund 100 Jahre [7]. So bleibt als Unschärfe die Frage nach der passenden Höhe eines AK-Titers.

### **1.2.3 Impfen und Immunisieren**

Ziel der Immunisierung ist, einen Organismus immun zu machen, sodass dieser im Idealfalle nicht auf die Exposition von Krankheitserregern mit dem Ausbruch einer Krankheit reagiert. Dies kann aktiv oder passiv erfolgen oder zugleich im Rahmen einer Simultanimpfung, beispielsweise bei Rabies, HBV oder Tetanus [10].

#### **1.2.3.1 Passive Immunisierung**

Die passive Immunisierung wird durch Übertragung von Antikörpern in den zu schützenden Organismus herbeigeführt, die er nicht selbst produziert hat. Zumeist werden hierzu Antiseren verabreicht. Es werden meist Immunglobuline der Klasse G (IgG) verwendet, die entweder homolog, d.h. vom Menschen, oder heterolog, also von Tieren stammen [9]. Insgesamt sind IgA-, IgD-, IgE- und IgM-Antikörper nur in sehr geringen Teilen vorhanden. Im Handel erhältlich sind zunehmend monoklonale IgG-Antikörper, die über gentechnische

Methoden erzeugt werden. Die humanen Antikörper werden bei Plasmaspenden gewonnen. Tatsächlich weisen die verabreichten Immunglobuline eine Verweildauer von mehreren Monaten auf, wobei nach rund 30 Tagen ein Großteil von ihnen bereits abgebaut wurde [7]. Da der Organismus in dieser Zeit jedoch kein spezifisches Immungedächtnis aufgebaut hat, ist die Gefahr einer Infektion wieder gegeben.

Innerhalb der passiven Immunisierung wird zwischen Standardimmunglobulinen und spezifischen Immunglobulinen unterschieden. Erste werden vor allem für die Substitution bei Immunglobulinmangel, Rhesus-Inkompatibilität und bei Kawasaki-Syndrom herangezogen, teilweise auch zur prä- und postexpositionellen Prophylaxe von Masern und HAV [9]. Auch in der Darreichungsform finden sich Unterschiede, da die IgG-Konzentration bei i.m.-Injektion bei etwa 16% (160mg/ml) liegt, bei i.v.-Gabe aber bei nur 5% (50-60mg/ml). Als Vorteil der intravenösen Gabe ist der schnellere Wirkeintritt von Bedeutung, da dieser bei i.m.-Gabe um einige Tage verzögert eintritt. Allerdings dürfen aufgrund der Gefahr der Nebenwirkungen Präparate, die für die intramuskuläre Verabreichung bestimmt sind, keinesfalls intravenös verabreicht werden [9].

Die erwähnten spezifischen Immunglobuline werden von Spendern oder Spenderinnen gewonnen, welche einen überdurchschnittlich großen Titer an Antikörper gegen einen Erreger oder einen Virulenzfaktor besitzen. Ihr Anwendungsgebiet ist die prä- und postexpositionelle Prophylaxe bei Menschen, die keine eigene Immunität gegenüber einer speziellen Krankheit besitzen (zB. aufgrund Immunsuppression), die prä- und postexpositionelle Prophylaxe von seltenen und/oder schweren Erkrankungen, bei denen aus zeitlichen Gründen keine aktive Immunisierung mehr möglich ist (zB. Rabies) oder für die Neutralisierung von Erregertoxinen (zB. Tetanus) [9].

Passive Immunisierung mittels heterologen Immunglobulinpräparaten werden vorrangig verwendet, wenn keine adäquaten homologen Impfstoffe zur Verfügung stehen; sie werden zumeist von Pferden gewonnen. Verwendungsgebiete sind vor allem Infektion mit *Clostridium perfringens* oder *Clostridium botulinum*. In jedem Fall muss vor der Gabe heterologer Impfstoffe eine vorbestehende Allergie mittels einer 1:100-Impfstofflösung, die auf den volaren Unterarm gebracht und mittels Lanze eingeritzt wird, überprüft. Es darf sich keine deutliche Immunreaktion, etwa ein Bläschen, zeigen [9].

Für Kinder relevant ist der erste verfügbare gentechnisch hergestellte Impfstoff, der humanisierte monoklonale Anti-RSV-AK zur intramuskulären Verabreichung enthält. Diese werden von Mäusen gewonnen, indem IgG-AK abgenommen und mittels rekombinanter DNS-Technologie humanisiert werden. Anwendungsgebiete sind beispielsweise junge Säuglinge mit dispositionierenden Erkrankungen und Frühchen [7; 9].

Der Nestschutz der Neugeborenen fällt ebenfalls in die Kategorie der passiven Immunisierung. Es werden auf natürlichem Wege Antikörper von der Mutter über die Plazenta auf das Kind übertragen, sodass dieses für die erste Zeit eine geborgte Immunität besitzt. Zeitlich begrenzt ist das Kind daher gegen jene Krankheiten immun, für welche die Mutter Antikörper gebildet hat. Als Ergänzung des angeborenen Schutzes ist die Übertragung von AK durch das Stillen zu sehen, wobei Kolostrum und Muttermilch generell einen positiven Effekt zeigen [7].

Tabelle 2. Impfstoffe aus Bakterien.

<b>Impfstoffe aus Bakterien</b>	<b>ausgelöste Erkrankung oder Erreger</b>
<b>Polysaccharid-Impfstoffe</b>	Meningokokken, Pneumokokken
<b>Ganzkeimvakzine</b>	BCG, Typhoral (Typ 21a)
<b>Toxide</b>	Diphtherie, Tetanus
<b>Azellulärer Pertussisimpfstoff</b>	Pertussis

Tabelle 3. Impfstoffe aus Viren.

<b>Impfstoff aus Viren</b>	<b>ausgelöste Erkrankung</b>
<b>Attenuierte Viren</b>	Masern, Mumps, Röteln, Polymyelitis (Sabin), Varicella-Zoster-Virus, Gelbfieber
<b>Inaktivierte Viren oder ihre Bestandteile</b>	Polymyelitis (IPV), Rabies, FSME, Influenza, HAV, HBV, HPV

### 1.2.3.2 Aktive Immunisierung

Zum Unterschied zur passiven Immunisierung dient die aktive dem Aufbau eines anhaltenden Schutzes, wobei das Immunsystem absichtlich gezielt und kontrolliert mit Antigenen konfrontiert wird. Die resultierende Immunantwort ähnelt der herkömmlichen Erkrankung oder kann auch nachhaltiger sein. Es werden Tot- und Lebendimpfstoffe unterschieden. Totimpfstoffe sind im Grunde inaktivierte Krankheitserreger oder ungefährlich gemachte, aber noch immunologisch wirksame Antigene (zB. Toxoide). Meist werden noch Adjuvantien wie Aluminiumhydroxid an die ursprüngliche Substanz adsorbiert, da so die Reaktion des Immunsystems noch gesteigert werden kann. Totimpfstoffe führen häufiger zu lokalen Impfreaktionen und Nebenwirkungen, weil sie zwar inaktivierte, aber dennoch komplette Erreger enthalten [7]. Da die Immunogenität dieser Impfstoffe meist unter derer von virulenten Erregern liegt, sind meist mehrere Impfwiederholungen zur Etablierung des Impfstoffes notwendig. Zusätzlich werden in den meisten Fällen regelmäßige Auffrischungsimpfungen benötigt, um den Organismus anhaltend zu schützen.

Lebendimpfstoffe hingegen beinhalten attenuierte, d.h. abgeschwächte, aber noch immer vermehrungsfähige und folglich infektiöse Erreger. Es handelt sich meist entweder um spontane Mutationen mit gewünscht verringerter Virulenz die in Laborkulturen entstehen, oder um gentechnisch veränderte Organismen, deren Virulenzfaktoren verringert wurden. Nach der Verabreichung und einer Inkubationszeit folgt die Vermehrung der attenuierten Krankheitserreger. Die resultierende Immunantwort entspricht qualitativ jener der Infektion mit dem *wild type* des Erregers und hinterlässt einen lang dauernden Schutz. Allerdings bergen Impfungen mit Lebendimpfstoffen die Gefahr eines Krankheitsausbruches, was besonders bei immunsupprimierten Menschen bedacht werden muss. Hier sind lebensbedrohliche und tödliche Verläufe möglich [7].

Die Vorteile von aktiven und passiven Immunisierungen liegen klar bei den aktiven [übernommen von 9]:

- Die passiven Impfstoffe sind in der Regel teurer als jene der aktiven
- Der immunologische Effekt ist nur humoral vermittelt
- Die Wirksamkeit ist begrenzt und liegt bei maximal 70%

- Die Wirkungsdauer ist begrenzt, da IgG eine Halbwertszeit von rund 6 Wochen aufweist und bei länger dauernder Gefährdung die Applikation im Bedarfsfall erneut getätigt werden muss
- Infektionen, die über den Impfstoff vermittelt werden, können nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden, wenn es sich um Präparate von Organismen handelt
- Wenn Lebendimpfstoffe danach verimpft werden sollen, müssen Mindestabstände von teilweise mehreren Monaten eingehalten werden.

### 1.2.4 Impfpräventable Krankheiten

Krankheiten und Infektionen können durch Expositions- oder Dispositionsprophylaxe verhindert werden.

Unter Expositionsprophylaxe werden jene Methoden subsumiert, die eine Übertragung von Infektionserregern auf das jeweilige Individuum verhindern sollen, beispielsweise durch Quarantäne, Desinfektion oder Sterilisation [10].

Die Dispositionsprophylaxe soll die individuelle Krankheitsanfälligkeit reduzieren und kann sich daher aus spezifischen Maßnahmen, etwa aktiver und/oder passiver Immunisierung, aber auch aus unspezifischen Maßnahmen, wie zum Beispiel guten wohnlichen und sozialen Verhältnissen, Bildung, sauberer Umwelt etc., zusammensetzen [10].

Große Bedeutung haben impfpräventable Krankheiten insofern, als dass sie durch konsequente Impfprogramme innerhalb der Bevölkerung ausgerottet werden könnten.

Zu diesen zählen (Auswahl, nach BMG):

- |                            |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| • Diphtherie               | • Masern, Mumps, Röteln |
| • FSME                     | • Pertussis             |
| • Haemophilus influenzae B | • Pneumokokken          |
| • Hepatitis A und B        | • Poliomyelitis         |
| • HPV                      | • Tetanus               |
| • Influenza                | • Varizellen            |

Exemplarisch die notwendige Durchimpfungsrate in der Bevölkerung, um mittels Herdenimmunität eine Erregerelimination zu erreichen [nach 11]:

- Masernvirus 92-95%
- Mumpsvirus 90-92%
- Rötelnvirus 85-87%
- Poliovirus 80-85%
- Pertussis 92-95%

### 1.2.5 Impfmüdigkeit als Risiko

Die Schutzimpfung bietet den wirksamsten Schutz vor einer impfpräventablen Krankheit. Sie gehört zu den effektivsten und wohl auch kostengünstigsten Maßnahmen zur Verhütung von Infektionskrankheiten und kann als solche unnötiges Leid verringern oder auch gänzlich verhindern. Es sollte daher im Interesse jedes Staates sein, durch passende Impfangebote einen ausreichend große Zahl an Menschen zu impfen, sodass die angesprochene Herdenimmunität erreicht wird und im Idealfalle die komplette Ausrottung einer Infektionskrankheit ermöglicht wird.

In der Realität zeigt sich jedoch, dass nicht alle Kinder die empfohlenen Impfungen wahrnehmen. Es ist nicht davon auszugehen, dass Eltern ihre Kinder aus Unwissen der bestehenden Impfmöglichkeit nicht den empfohlenen Impfungen unterziehen, sondern dies begründet und wissentlich unterlassen. Tatsächlich zeigt sich, dass diese Entscheidungen durchaus überlegt getroffen werden und in ihrem Bezugsrahmen nachvollziehbar erscheinen.

Große Bedeutung haben in diesen Fragen jene Personen, die als Experten oder Expertinnen auftreten und beraten, wie etwa Hebammen und das Pflegepersonal, aber vor allem auch Ärzte und Ärztinnen [12]. Tatsächlich zeigt sich, dass öffentlichkeitswirksame Berichterstattung einen großen Einfluss auf die individuelle Entscheidung für oder gegen eine Impfung hat, gleich ob diese für oder gegen Impfungen Stellung beziehen.

Impfgegner und Impfgegnerinnen bringen eine große Zahl an unterschiedlichen Argumenten in die Diskussion ein, um ihren Standpunkt zu vertreten [modifiziert nach 12]:

### **Impfungen sind überflüssig**

- Der epidemische Verlauf ist selbstlimitierend
- Nicht Impfungen, sondern der höhere Lebensstandard haben zum Verschwinden von Infektionskrankheiten beigetragen
- Erreger lösen nicht unbedingt oder nachweislich eine Krankheit aus

### **Impfungen sind schädlich**

- Sie überfordern/schwächen/stressen das Immunsystem unnötig
- Sie sind für Zunahme/Auftreten anderer Krankheiten verantwortlich (SIDS, AIDS, Autismus, Krebs, MS)
- Geimpfte erkranken oder sterben nicht häufiger als nicht Geimpfte
- Virale Impfstoffe stören das Erbgut
- Sie verhindern, dass der Organismus sich selbst mit Krankheiten auseinandersetzt
- Die zugesetzten Mittel (Konservierungsmittel, Adjuvantien) sind schädlich

### **Impfungen dienen anderen Interessen**

- Sie werden gegen anders denkende Menschen eingesetzt
- Sie werden nur im Interesse der Pharmaindustrie verbreitet

Ogleich eine Vielzahl dieser Gründe nur sehr vage begründet erscheint, werden sie dennoch in der Argumentation verwendet. Tatsächlich wurden manche dieser Gründe schon in der Zeit von Edward Jenner im 18. Jahrhundert geäußert, um die Impfung zu diskreditieren. Wirklich zurückgedrängt werden konnten die Pocken erst, als 1874 eine Zwangsimpfung eingeführt wurde [12]. Anders als heute war die Pockenimpfung damals jedoch nicht ungefährlich und jedem zu empfehlen, sodass die rigorose Warnung davor heute nicht mehr Bestand haben kann.

In der Debatte muss zwischen Impfgegnern und Impfgegnerinnen einerseits und impfskeptischen Menschen andererseits unterschieden werden. Erste argumentieren eher irrational oder unwissenschaftlich und aus religiöser, weltanschaulicher oder esoterischer Sicht, während letztere Impfungen meist nicht komplett ablehnen, sondern einen differenzierten Standpunkt vertreten und bezüglich Impfzeitpunkt, Wirksamkeit, Sicherheit und Nebenwirkungen kritisch sind; zumeist sind sie von höherem Bildungsniveau und schulmedizinisch gebildet, aber alternativmedizinisch orientiert. Für Deutschland wird ihre Zahl mit rund 3-5% angegeben, es ist anzunehmen, dass sie für Österreich in einem ähnlichen Bereich liegen dürfte.

Zunehmend sammeln sie sich in Vereinen und Organisationen, die über vermeintliche Impfschäden die Öffentlichkeit warnen wollen; in Zeiten des Internets können sie sich zudem rascher verbreiten und Gleichgesinnte finden. Illustriert werden die Erzählungen über Nebenwirkungen und Folgen von Impfungen meist mit zwischenmenschlichem Pathos und schauerlichen Bildern vermeintlich impfgeschädigter Kinder. Allerdings gibt es auch unter Ärzten und Ärztinnen unterschiedliche Meinungen zum Thema Impfung, wobei die vor allem unter homöopathisch und anthroposophisch orientierten der Fall ist.

Nicht unterschätzt werden darf indes der Einfluss der impfkritischen Gruppen, die in einem Land große Meinungsbildung betreiben können. Interessanterweise variieren in den Ländern unterschiedliche vermeintliche Impfnebenwirkungen, in England beispielsweise der Zusammenhang zwischen MMR und Autismus, in Italien mit SIDS, während in Frankreich die HBV-Impfung und ihr Einfluss auf multiple Sklerose diskutiert wird [13]. Auf Pertussis bezogen hat sich als Folge der öffentlichen Diskussion über mögliche Nebenwirkungen der Impfung mit Ganzkeimvakzinen ab den 1970er Jahren die Impfrate verringert, was einen Anstieg der Erkrankungszahlen zur Folge hatte [13].

Der Weg zu einer möglichst hohen Zahl an geimpften Menschen, um die kursierenden Infektionen zu eliminieren, ist nicht einfach zu beschreiten. Vor allem das Paradoxon der wirksamen Prävention muss beachtet werden; dieses besagt, dass aufgrund der guten Impfprävention die Bereitschaft der Menschen schwindet, sich impfen zu lassen. Da die allgemeine Impflage inzwischen verhältnismäßig gut ist, wird der Fokus vermehrt auf die

Nebenwirkungen und Folgen einer Impfung gelegt und über Zwischenfälle wird medial berichtet. Zusätzlich werden auch mögliche Nebenwirkungen weniger toleriert.

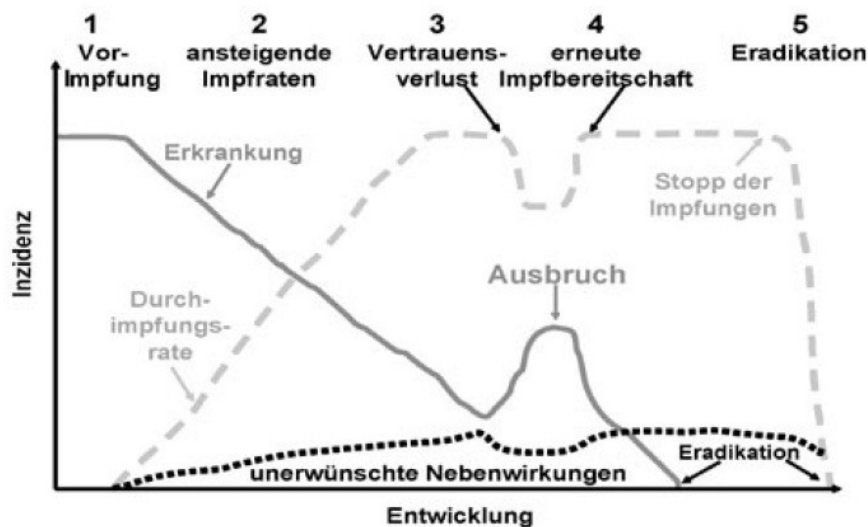


Abbildung 2. Erkrankungsraten, Durchimpfungszahl und die UAW der Impfung.

Mit der Einführung einer Impfung besteht meist großes Interesse an deren Inanspruchnahme, sodass die Durchimpfungsrate zu Beginn stark steigt. Während die Erkrankungsrate aufgrund der größeren Zahl an geimpften Menschen sinkt, werden zunehmend die Nebenwirkungen und Konsequenzen thematisiert. Dies hat einen Vertrauensverlust zur Folge, der in einer verringerten Impfbereitschaft resultiert. Die Zahl an geimpften Personen wird kleiner, als Resultat steigt die Wahrscheinlichkeit eines Ausbruchs der Erkrankung. Kommt es dann zu einem Ausbruch und einer Vielzahl von Krankheitsfällen, steigt die Bereitschaft zur Impfung wieder an.

Meist befinden sich Gesellschaften in einem Fließgleichgewicht zwischen diesen beiden Zuständen, zum Teil wird aber die Eradikation von Infektionskrankheiten erreicht. Problematisch ist hierbei, dass bei einer verringerten Zahl an Krankheitsfällen die Bereitschaft zur Impfung sinkt – nicht zuletzt wird es schwieriger, die Bedrohlichkeit einer Krankheit zu belegen, wenn die Zahl an tatsächlichen Fällen sehr klein ist. Dann steigt die Bedeutung von Impfungen und Impfaufklärung zur Impfprävention an und das Problem einiger Wohlstandsgesellschaften im Bereich der Impfmüdigkeit wird sichtbar. Anders als früher sind heute kaum noch Menschen mit Spätfolgen von impfpräventablen

Infektionskrankheiten, wie beispielsweise Poliomyelitis, im öffentlichen Raum sichtbar; die Bedrohung und Gefahr scheint gebannt.

Einer weiteren Herausforderung stellen Migrationsbewegungen dar. Während in der Mehrzahl der entwickelten Ländern eine große Zahl an Infektionskrankheiten bereits eradiziert werden konnte, trifft das nicht auf alle Länder der Erde zu. Angenommen, in einem Land wird nun eine Krankheit als ausgerottet erklärt, aber durch Migrationsströme wieder dorthin gebracht, kann dies zu großen Problemen in der Versorgung führen; besonders dann, wenn keine Impfstoffe mehr gelagert werden.

Um sich als Arzt oder Ärztin oder sonstige fachkundige Person impfkritischen oder impfskeptischen Menschen im Diskurs zu nähern, wird anderes Rüstzeug gebraucht als im fachwissenschaftlichen Diskurs [12]. So wird beispielsweise die Korrelation von Impfung und möglicher Impfnebenwirkung von Laien und Fachkundigen unterschiedlich bewertet und erfahren. Erste ziehen hierfür Informationen aus Sozialkontakten und Medien heran, während Experten und Expertinnen sich ihres Sachverstandes und den Ergebnissen von wissenschaftlichen Studien bedienen um die perzipierten Phänomene zu erklären. Um nun die allgemeine Impfbereitschaft in einer Bevölkerung zu erhöhen, werden verschiedene Maßnahmen diskutiert.

Neben Kommunikationstraining und wissenschaftliche Schulung der betroffenen Fachpersonen wie Ärzten, Ärztinnen, Apotheken- und Pflegepersonal, sollen auch in der Öffentlichkeit medienwirksame Veranstaltungen mit diesem Thema abgehalten werden. Darüber hinaus wird empfohlen, Unterlagen zur Information möglichst verständlich und eher visuell zu designen um eine große Zahl von Menschen anzusprechen und zu erreichen. Nicht zuletzt wäre es auch zu überlegen, die Impfungen komplett gratis oder mit überschaubarem Selbstbehalt anzubieten, was vor allem die Auffrischungsimpfungen im Erwachsenenalter betrifft. Bezogen auf Pertussis hieße dies, dass auf einer weltweiten Ebene die Impfprävention verstärkt werden müssten, um auch bei Migrationsbewegungen lokale Ausbrüche und Krankheitshäufungen zu verringern.

## 1.2.6 Der österreichische Impfplan

Der österreichische Impfplan in der Version von 2014 enthält die Impfpfehlungen des Nationalen Impfgremiums, welche gemeinsam mit Vertretern und Vertreterinnen des Bundesministeriums für Gesundheit erarbeitet wurden und regelmäßig aktualisiert werden. Ziel ist unter anderem, allen Impfwilligen, aber auch Ärzten und Ärztinnen einen raschen Überblick über alle verfügbaren und empfohlenen Impfungen zu geben [4]. In Österreich werden die sogenannten Basisimpfungen kostenfrei zur Verfügung gestellt und vom Staat getragen; während die weiteren, ergänzenden Impfungen individuell zu bezahlen sind. Tatsächlich reichen diese Mittel nicht aus, um alle Impfungen kostenfrei anbieten zu können, sodass eine Auswahl getroffen werden muss, welche auf Basis einer Kosten:Nutzen-Rechnung erfolgt und auf wissenschaftlichen Empfehlungen basiert.

Die Priorität der empfohlenen Impfungen liegt bei jenen Erkrankungen, die einerseits häufig vorkommen und daher potential eine große Zahl von Kindern betreffen kann und andererseits bei jenen, die einen schweren Verlauf nehmen oder schlicht gefährlich sind. Ein erklärtes Ziel ist auch, die Kinder „mit möglichst wenigen Stichen möglichst umfassend zu impfen“ [ebd]. Darüber hinaus muss auch im Sinne des Seuchenschutzes eine möglichst hohe Durchimpfungszahl erreicht werden.

Für Österreich wird für einige Krankheiten ein hoher Schutz aufgrund einer hohen Durchimpfungsrate angegeben, allerdings gibt es besonders bei älteren Menschen größeren Impfbedarf, die diese entweder keine Grundimmunisierung erhalten haben oder die Auffrischungen nicht wahrnehmen. Vor allem können typische Kinderkrankheiten, die bei Menschen im höheren Lebensalter auftreten, einen schwereren Verlauf nehmen, sodass diese besonders auf ihren Impfschutz achten müssen. In Österreich betrifft dies im Jahr 2014 [bmg] Masern, Mumps und Pertussis; auf den Impfschutz für diese Krankheiten, gleich ob bei jüngeren oder älteren Menschen, soll besonderes Augenmerk gelegt werden. Zusätzlich soll versucht werden, die regelmäßig auftretenden Influenzaepidemien einzudämmen, indem die Durchimpfungsrate erhöht wird. Es obliegt daher den Ärzten und Ärztinnen, im Sinne des Kindeswohls tätig zu werden.

Alter→ ↓Impfung	1. Lebensjahr							2. Lebensjahr			5. Jahr	6. Jahr
	7. Wo	3. Mo.	5. Mo.	6. Mo.	7. Mo.	11. Mo.	12. Mo.	13. Mo.	14. Mo.	20.-24. Mo.		
Rotavirus (RV)	RV 2 bzw. 3, Abstand mind. 4 Wo. in Abhängigkeit vom verwendeten Impfstoff											
Diphtherie (DIP) Tetanus (TET) Pertussis (PEA) Poliomyelitis (IPV) Haemophilus infl. B (HIB) Hepatitis B (HBV)		1. 6-fach	2. 6-fach					3. 6-fach frühestens 6 Mo. nach 2. Teilimpfung				
Pneumokokken (PNC)		1. PNC	2. PNC					3. PNC frühestens 6 Mo. nach 2. Teilimpfung				
Mumps Masern (MMR) Röteln							MMR 2 Impfungen Abstand mind. 4 Wo.					
Meningokokken <sup>1,2</sup>							1 x MEC-C					
FSME								1. FSME	2. FSME	3. FSME	FSME	
Varizellen (VZV)							VZV 2 Impfungen Abstand mind. 4, vorzugsweise 6 Wo.					
Hepatitis A (HAV)									1.HAV	2.HAV		
Influenza (IV) <sup>3</sup>					IV jährlich							

Abbildung 3. Gesamt-Impfplan für Säuglinge und Kleinkinder 2014 inklusive nicht kostenfreier Impfungen.

Tatsächlich erfordert die ärztliche Pflicht, zur Impfung anzuraten und Eltern über Risiken und Nebenwirkungen von sowohl Krankheit als auch Impfung umfassend zu informieren, damit diese im Rahmen einer Abwägung der Vor- und Nachteile sich entscheiden ihr Kind impfen zu lassen (oder nicht). Obschon hier der bekannte Spruch „*If you do not like the vaccine, then try the disease*“ gut passend würde, muss festgehalten werden, dass Kinder sich nicht aktiv für eine Impfung entscheiden können, da sie die Tragweite dieser Entscheidung nicht abschätzen können oder sich überhaupt nicht dazu konkret äußern können.

In Abbildung 3 ist die derzeitige Impfempfehlung aus dem Jahr 2014 abgebildet; rosa sind alle kostenfreien Impfungen des Gratiskinderimpfprogramms dargestellt, blau sind jene,

welche empfohlen werden, aber selbst zu bezahlen sind und die HAV-Impfung ist als nicht kostenfreie Indikationsimpfung gelb unterlegt.

Pertussis ist hier im Rahmen der 6-fach Impfung gemeinsam mit Diphtherie (DIP), Tetanus (TET), Poliomyelitis (IPV), Haemophilus influenzae Typ B (HiB) und Hepatitis B (HBV) für das 3. Lebensmonat vorgesehen, wobei die zweite Teilimpfung im 5. Lebensmonat verabreicht werden soll. Die dritte und letzte Teilimpfung der Grundimmunisierung soll frühestens 6 Monate nach der zweiten Teilimpfung erfolgen, aber frühestens im 12. Lebensmonat.

Ähnlich ist der Impfplan für das Schulkindalter gestaltet:

Alter→ ↓ Impfung	7. Jahr	8. Jahr	9. Jahr	10. Jahr	11. Jahr	12. Jahr	13. Jahr	14. Jahr	15. Jahr
<b>Diphtherie (dip) Tetanus (TET) Pertussis (PEA) Poliomyelitis (IPV)</b>	4-fach	nachholen					3-fach <sup>1</sup>		
<b>Hepatitis B (HBV)</b>	Grundimmunisierung (0/1/6 Monate) oder Auffrischung								
<b>Mumps Masern (MMR) Röteln</b>	(MMR Nachholen bei Ungeimpften oder nur 1x-Geimpften)								
<b>Humane Papillomviren (HPV)</b>				2 x HPV			3 x HPV <sup>2</sup> (ab vollendetem 12 LJ)		
<b>Varizellen (VZV)</b>			2 x VZV (wenn nicht bereits 2x geimpft oder Erkrankung durchgemacht)						
<b>FSME</b>				FSME					
<b>Meningokokken (MEC4)</b>						MEC4			
<b>Influenza (IV)</b>	IV jährlich								

Abbildung 4. Impfplan für Schulkinder 2014 inklusive nicht kostenfreier Impfungen.

Ab dem Schulkindalter wird Pertussis im Rahmen eines quadrivalenten Impfstoffes gemeinsam mit Diphtherie, Tetanus und Poliomyelitis verabreicht. Vorgesehen ist hierfür das 7. Lebensjahr, wobei die Nachholtermine für das 8. beziehungsweise 9. Lebensjahr eingeplant sind. Die nächste Auffrischung vor dem Erwachsenenalter ist im Alter von 13 Jahren vorgesehen.

Anders als im Säuglings-, Kleinkinder- und Schulkindalter ist die quadrivalente Impfung von Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis am dem Erwachsenenalter nicht mehr kostenfrei vorgesehen. Ab dem 18. Lebensjahr werden diese Impfungen zwar alle 10. Jahre

aufgefrischt werden, die Kosten müssen dann aber selbst getragen werden. Ab dem 60. Lebensjahr ist die Auffrischung sogar alle 5 Jahre vorgesehen.

Alter→ ↓Impfung	18.-20. Jahr	30. Jahr	40. Jahr	50. Jahr	60. Jahr	65. Jahr	70. Jahr	75. Jahr	80. Jahr usw.
<b>Diphtherie (dip)</b> <b>Tetanus (TET)</b> <b>Pertussis (PEA)</b> <b>Poliomyelitis (IPV)</b>	alle 10 Jahre auffrischen					alle 5 Jahre auffrischen			
<b>Humane Papillomvi- ren (HPV)</b>	gegebenenfalls nachholen								
<b>Mumps</b> <b>Masern(MMR)</b> <b>Röteln</b>	gegebenenfalls bis 45 Jahre nachholen								
<b>FSME</b>	alle 5 Jahre auffrischen					alle 3 Jahre auffrischen			
<b>Pneumokokken</b>				siehe Abschnitt Pneumokokken					
<b>Herpes Zoster (HZV)</b>				einmalige Gabe					
<b>Influenza (IV)</b>	IV jährlich								

Abbildung 3. Impfplan für Erwachsene 2014 inklusive nicht kostenfreier Impfungen.

Es ist anzunehmen, dass die Impftrate bei älteren Menschen schlechter ist als bei Kindern und Jugendlichen. Hierbei wären drei Argumente möglich: Einerseits könnten sich ältere Menschen in Sicherheit wägen, an keiner „Kinderkrankheit“ mehr zu erkranken, wenn sie doch schon aus dem Kindesalter erwachsen sind.

Andererseits nehmen manche wohl an, dass sie nach der Grundimmunisierung einen lebenslangen Schutz besitzen, was bekanntlich aber gerade bei Pertussis nicht der Realität entspricht und mit einer der Gründe ist, wieso viele kleine Kinder in den letzten Jahren daran erkrankt sind beziehungsweise davor von älteren Familienmitgliedern angesteckt wurden. Und abschließend ist möglicherweise auch das finanzielle Argument für manche Menschen überzeugend, besonders unter den beiden zuvor genannten Gesichtspunkten.

### 1.2.7 Die Pertussis-Impfung

Erste Versuche zur Pertussisimpfung wurden bereits in den 1920er Jahren in Japan durchgeführt (vgl. Tabelle 2 Seite 6). In Verwendung sind

Ganzkeimimpfstoffe, welche inaktivierte *Bordetella pertussis* Bakterien enthalten. Sie werden als Ganzes verabreicht. Diese Impfstoffe sind nicht mehr in Österreich im Gebrauch, werden aber in anderen Ländern noch verwendet und auch von der WHO im *Expanded Programme for Immunization (EPI)* noch empfohlen. Azelluläre Pertussisimpfstoffe bestehen nur noch aus einem Teil des Bakteriums, zB. FHA, Pertussistoxoid, Pertaktin (69 kD) oder den Fimbriae. Sie werden unterschiedlich dosiert für unterschiedliche Altersgruppen angeboten [3].

Im Rahmen des Gratiskinderimpfprogramms erhalten Kinder in Österreich eine 6-fach-Impfung nach dem 2+1 Schema im dritten, fünften und zwölften/vierzehnten Lebensmonat. Im Schulkindalter zwischen 7 und 9 soll die Kombinationsimpfung mit Diphtherie, Tetanus und Polio wiederholt werden. Auf die Grundimmunisierung im Kindesalter soll ab dem 19. Lebensjahr alle 10 Jahre eine Auffrischungsimpfung gemeinsam mit Diphtherie, Tetanus und Polio erfolgen, was derzeit bis zum 60. LJ empfohlen wird. Ab dem 60. Lebensjahr verkürzt sich dieses Auffrischungsintervall auf 5 Jahre.

Die ständige Impfkommision des Robert-Koch-Instituts empfiehlt die Grundimmunisierung aller Säuglinge mit 3 Dosen in Kombination mit Diphtherie- und Tetanustoxoid, inaktivierter Poliomyelitisvakzine, *Haemophilus influenzae* Typ B Konjugatimpfstoff und ggf. HBV. Darauf folgen Auffrischungen im Alter von 11-14 Monaten (DTPa-IPV-HBV/Hib), 5- 6 Jahren (dtpa) und 9-17 (dTpa-IPV). Im Erwachsenenalter soll die Impfung wieder als dTpa-Kombinationsimpfstoff verabreicht werden [7].

Die Schutzwirkung der Impfung beginnt erst nach der zweiten Impfung, wobei der maximale Schutz etwa 4-8 Wochen nach der dritten Impfung entsteht. Nach diesem Zeitraum verringert sich die Zahl der Antikörper wieder, wobei von einem wirksamen Impfschutz für die Dauer von 6 bis 12 Jahren auszugehen ist und von einer Schutzrate von rund 85% [10].

Das Bundesministerium für Gesundheit sieht den Pertussis-Impfschutz besonders wichtig bei:

- Schwangeren, die nicht immun sind
- Personen im Umfeld eines Neugeborenen (Familie, Babysitter, Tagesmutter/Tagesvater)
- Personal von Kinderbetreuungseinrichtungen und Schulen, als auch Betreuungspersonal in Spitälern, Alten- und Pflegeheimen
- Allen, die in medizinischen oder pflegerischen Berufen tätig sind oder eine Ausbildung dafür erfahren
- Jugendliche und Erwachsene mit erhöhter Gefährdung aufgrund eines bestehenden Grundleidens, wie Asthma, COPD, Immunsuppression
- Personen > 60 Jahre und
- Rauchern/Raucherinnen.

An mögliche Nebenwirkungen der Pertussisimpfung sind besonders lokale Reaktionen mit *rubor, calor, dolor* an der Impfstelle zu nennen. Sie betreffen verstärkt Ganzkeimvakzine und wurden im Ausmaß von 15-50% beobachtet, während die Rate bei der Verwendung von azellulären Kombinationsimpfstoffen zwischen 2 und 15% liegt [3]. Obwohl die Zahl an lokalen Reaktionen auf den Impfstoff mit dem Alter und der zunehmenden Zahl an Impfdosen ansteigt, sind ausgeprägte lokale Reaktionen >1cm mit rund 1% der geimpften Kinder ausgesprochen selten. Gelegentlich kann das Phänomen des *whole limb swelling* beobachtet werden, bei welchem es zu einer gelenksübergreifenden Schwellung an der Einstichstelle kommt. Es tritt 1-3 Tage nach der Impfung auf und verschwindet rasch und ohne Komplikationen. Diese lokalen Reaktionen stellen keine Kontraindikation dar.

An transienten, selbstlimitierenden Nebenwirkungen wurden

- Unruhe,
- schrilles Schreien,
- Fieber,
- Müdigkeit und
- Appetitlosigkeit

beschrieben [7], die ebenfalls bei Ganzkeimvakzinen bis zu 50% häufiger auftreten als bei der Verwendung von azellulären Impfstoffen.

An schweren systemischen Komplikationen sind Krampfanfälle, die innerhalb von 72 Stunden nach Impfung auftreten, zu nennen, scheinen jedoch selten zu sein; hypoton-hyporesponsive Episoden treten bei azellulären Impfstoffen seltener auf als bei Ganzkeimvakzinen; und die in der Vergangenheit diskutierte und in der Einleitung im Zitat angeführte Feststellung, die Pertussisimpfung könne in Zusammenhang mit dem plötzlichen Kindstod gebracht werden, wurde widerlegt.

Gegen die Pertussis-Impfung gibt es auch Kontraindikationen. Diese bestehen bei akutbehandlungsbedürftigen Erkrankungen und bei Kindern, die innerhalb von 7 Tagen nach einer Pertussis-Impfung mit einem Impfstoff mit Pertussiskomponente an einer Enzephalopathie unbekannter Genese erkrankt sind. Auch wenn nach einer Impfung eine deutliche allergische Reaktion oder ein schockähnlicher Zustand eingetreten ist, sollte davon abgesehen werden oder nur mit großem Bedacht Risiko und Chancen abgewogen werden [7, 10].

Relative Kontraindikationen nach [7] sind:

- Fieber über 40,5 °C ohne andere erkennbare Ursache innerhalb 48 Stunden nach Impfung
- Kollaps oder schockähnlicher Zustand innerhalb 48 Stunden nach Impfung (hypoton-hyporesponsive Episode)
- Weinen und Schreien über mehr als 3 Stunden innerhalb 48 Stunden nach Impfung
- zerebraler Krampfanfall innerhalb 72 Stunden nach Impfung

Keine Kontraindikationen hingegen sind bekannte Krampfanfälle oder Fieberkrämpfe in der Familie, sowie lokale oder systemische Reaktionen. Gegebenenfalls sollen Antipyretika verabreicht werden.

In Österreich wurde 1998 die besser verträgliche azelluläre Impfung eingeführt, welche zu einem Anstieg der geimpften Kinder von 80% 1996 zu 97% im Jahr 2003 führte [48]. Dieser Impfstoff wird noch zusätzlich nach niedrigerer (DTaP1, DTaP2) und höherer Wirksamkeit (DTaP 3-5) eingeteilt [63]. Die Ganzkeimimpfung wurde davor jahrelang verwendet und war häufiger von Nebenwirkungen, etwa allergischen Reaktionen, begleitet. Seit 2002 wird neben der Grundimmunisierung das regelmäßige Auffrischen alle 10 Jahre bis 60 und danach alle 5 Jahre empfohlen. Zusätzlich wird seit dem Jahr 2004 die Impfung allen Kindern zwischen 6 und 16 kostenfrei zur Verfügung gestellt, was die Impfannahme noch verstärken sollte [46]. Erwachsene müssen jedoch für die Kosten der Impfung selbst aufkommen.

Hadler et al. (35) empfehlen, die Impfungen so auszudehnen, dass Kinder besser geschützt werden, wobei auch *cocooning* [58, 69] betrieben werden soll, d.h. all jene zu impfen, die im Umfeld von Säuglingen und Kleinkindern auftreten. Vor allem darf nicht zulange zugewartet werden, da der Schutz der DTaP (Diphtherie, Tetanus, azelluläre Pertussis) unweigerlich mit der Zeit abnimmt, wobei der zeitliche Verlauf ähnlich wie Tdap zu sein scheint [36]. Die Impfung von Erwachsenen ist daher eine wichtige und wirksame Methode, Kinder zu schützen [36; 38], da sie in begründetem Verdacht stehen, die Krankheit auf Kinder zu übertragen [59, 60]. Folgende Tabelle 5 adaptiert nach [69] gibt einen Überblick über verschiedene Strategien zur Pertussisimmunisierung.

Target group	Primary objective	Secondary objective
Universal adult	Reduce morbidity in adults, develop herd immunity	Reduce transmission to infants, reduce morbidity in children
Cocoon	Reduce transmission to infants	Reduce morbidity in adults
Healthcare workers	Reduce transmission to patients	Reduce morbidity in healthcare workers
Childcare workers	Reduce transmission to infants	Reduce morbidity in childcare workers
Universal adolescent	Reduce morbidity in adolescents and adults, develop herd immunity	Reduce transmission to infants
Preschool or school booster 4-6a	Reduce morbidity in 4-6a olds, develop herd immunity	Reduce transmission to infants
Reinforce the present infant strategy	Reduce morbidity in infants and toddlers, develop herd immunity	Reduce spread in infants and children

Selbst die „natürliche“ Infektion, d.h. die Infektion mit dem *wild type* ohne Impfschutz erzeugt keinen lebenslangen Schutz. Ziel muss daher auch sein, die Schutzdauer zu verlängern [35]. Um einen wirksamen Schutz für die Jüngsten der Gesellschaft zu ermöglichen, ist eine wirksame Herdenimmunität der wirksamste Faktor. Um ein ausreichend hohes Maß zu gewährleisten, müssen rund 95% der Bevölkerung einen Schutz vor einer Erkrankung aufweisen [52]. Um dieses Ziel zu erreichen, ist die Impfung von Kindern jedoch nicht alleinig zielführend, da die Impfung nicht zu 100% wirksam ist und der Impfschutz nicht lebenslang anhält. Die Dauer der Immunität nach der Impfung wird mit lediglich 4-12 Jahren angegeben, nach durchgemachter Erkrankung jedoch mit 7-20 Jahren [53]. Das bedeutet, dass Erwachsene nicht nur zu hohem Maße geimpft sein müssen, sondern auch, dass damit kombinierte, regelmäßige Auffrischungsimpfungen die effektivste Methode zum Schutz der Kinder und älteren Menschen sind und weniger Impfungen in frühkindlichem Alter [61, 70].

## 1.3 Pertussis

Anders als für andere schwere Erkrankungen gibt es von Pertussis keine frühgeschichtliche oder antike Beschreibung. So findet die erste Erwähnung 1540 statt, wobei sich der Autor auf einen Fall von 1414 bezieht; die erste Epidemie wird für Paris im Jahr 1578 beschrieben. Die Namensgebung erfolgte 1674 durch Thomas Sydenham, der bekanntlich auch in der Chorea minor verewigt wurde [16]. Tatsächlich wurde der Begriff vom französischen Arzt Guillaume de Baillou [65] als *tussus quinta*, fünfter Husten, geprägt, was wohl auf die Dauer der Erkrankung Hinweis geben soll – ähnlich wenn im Deutschen vom „100 Tage Husten“ gesprochen wird [17].

### 1.3.1 Definition

Das amerikanische *Center for Disease Control and Prevention* definiert Pertussis 2014 wie folgt [18]: Über zwei Wochen andauernder Husten mit

paroxysmalen Hustenattacken ODER

inspiratorisches Keuchen ODER

Erbrechen nach einer Hustenattacke ODER

für Kinder < 1 Jahr: Apnoe mit/ohne Zyanose

Die Laborkriterien sind die Isolierung von *Bordetella pertussis* aus einer gewonnenen Probe und/oder eine für *Bordetella pertussis* positive PCR.

Während die *World Health Organisation* in ihrer Definition aus dem Jahr 1991 [8] darunter einen paroxysmalen Husten mit einer Dauer  $\geq 21$  Tage und einer positiven Kultur für *Bordetella pertussis* und einem signifikantem Titeranstieg im ELISA IgA/gG-FHA/PT versteht.

### 1.3.2 Epidemiologie und Infektion

Weltweit zeigt sich ein in den letzten Jahren verstärkender Trend zur Zunahme an Pertussisinfektionen. So sah das *Center for Disease Control and Prevention* 2012 den vermutlichen stärksten Ausbruch von Pertussis der letzten 50 Jahre und fragt gleichzeitig, wieso diese impfpräventable Erkrankung diesen großen Aufschwung erfährt. So gab es 2008 und 2010 Epidemien mit rund 900.000 erkrankten Personen, während seit den 1980er Jahren eine stetige Zunahme an gemeldeten Fällen deutlich wurde [14].

Insgesamt präsentiert Pertussis sich als eine der häufigsten Kinderkrankheiten der Welt, die aber durch die Einführung der Impfung stark zurückgedrängt werden konnte [21]. 150-200 Fälle pro 100.000 Einwohner/Innen pro Jahr werden angegeben, während im Jahr 2005 48,5 Millionen Menschen weltweit erkrankten und davon rund 300.000 an der Krankheit verstarben [14]. Nach [21] treten weltweit 20-40 Millionen Fälle auf, von denen etwa 500.000 tödlich verlaufen. Rund 75% betreffen Neugeborene und Säuglinge. Das Pertussis-

Konsens-Statement hingegen spricht bei 20-40 Millionen Fällen von rund 200.000 – 300.000 Todesfällen [22].

In Österreich zeigt sich ein ähnliches Bild, wie bereits eingangs erwähnt, kommt es in den letzten Jahren zu einer Zunahme an Fällen mit einem Peak im Jahr 2010 mit über 400 Fällen – zuvor war die Rate von 2002 bis 2009 um 150 Fällen gelegen. Ein weiterer Trend betrifft das durchschnittliche Erkrankungsalter der Kinder, welches zuvor bei 2-6 Jahren gelegen hat und sich seither verschoben hat, sodass vermehrt Jugendliche und Erwachsene an Pertussis erkranken.

In den Vereinigten Staaten beispielsweise hat sich von 1990-1996 die Pertussisinzidenz für Personen über 10 Jahre verdoppelt, während sie für Kinder von 10 Monaten bis 10 Jahren gleich blieb [23]. Im Gegenzug erkrankt wiederum eine größere Zahl an Neugeborenen und Säuglingen, die angesteckt werden. So zeigt sich, dass vom fehlenden Impfschutz Erwachsene und besonders ältere Menschen betroffen sind und dadurch Neugeborene und Säuglinge indirekt eine Pertussisinfection erleiden können. Grundsätzlich ist die Pertussisepidemiologie von der jeweiligen Durchimpfungsrate bestimmt. Wenig überraschend ist die Zahl an Infektionen in jenen Ländern hoch, die keine Impfung durchführen oder in denen die Impfquote niedrig war/ist. Hier werden exemplarisch Italien, Schweden und das ehemalige Westdeutschland angegeben [22]. Dort, wo die Impfquote höher ist [22], beispielsweise in Frankreich, in Spanien oder in den Niederlande, erkranken weniger Kinder an Pertussis. Da dadurch aber auch weniger Erreger innerhalb der Bevölkerung zirkulieren, führt dies zu einem Immunitätsverlust bei Jugendlichen und Erwachsenen.

Diese Grundproblematik lässt sich gut in einer französischen Untersuchung aus dem Jahr 1995 darstellen (Abbildung 6). Es wurde darin die Altersverteilung von 48 PatientInnen erhoben, die während eines 14-monatigen Beobachtungszeitraumes aufgrund ihrer Pertussisinfektion stationär behandelt werden mussten.

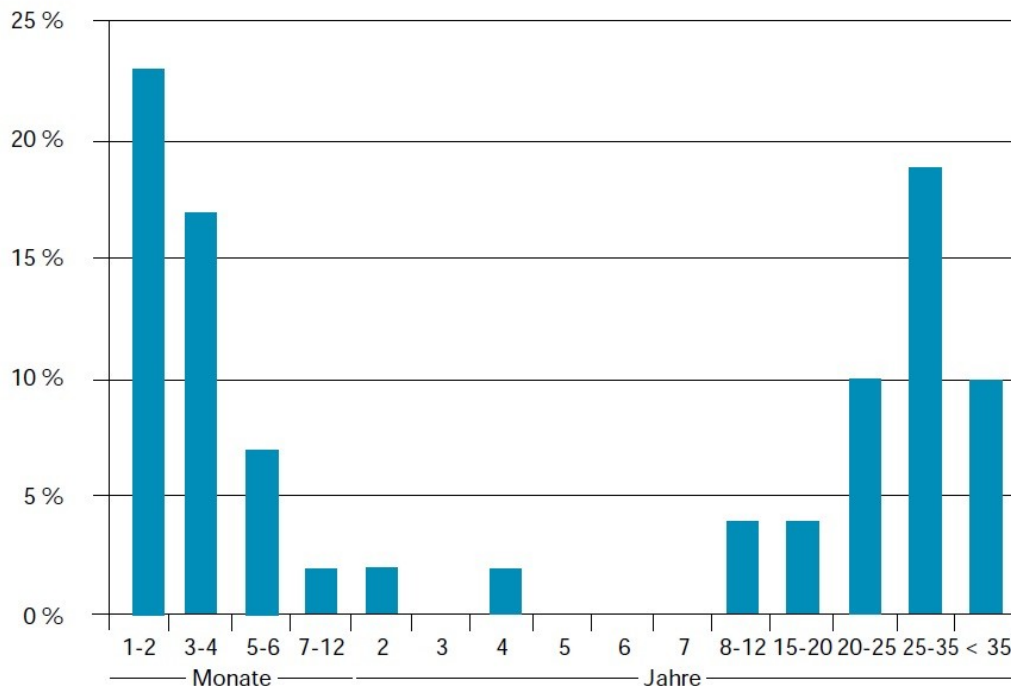


Abbildung 6. Altersverteilung von 48 Patienten/Innen, die in einem Beobachtungszeitraum von 14 Monaten stationär behandelt werden mussten. Grafik von [17] nach [18].

Die Ergebnisse verifizierten die oben angeführten Hinweise, dass vor Kinder in ihren ersten Lebensmonaten besonders gefährdet sind. Ein weiterer Erkrankungsgipfel ließ sich danach erst wieder in den mittleren Lebensjahren von 25-35 nachweisen.

Daher sind vor allem Erwachsene als wichtiges Erregerreservoir zu nennen, da Impfschutz und Immunität nicht lebenslang bestehen bleiben. Bei ihnen äußert sich Pertussis meist nur als uncharakteristischer, anhaltender Husten. Pertussis ist eine von 80% bei alltäglicher, vorübergehender Exposition und bis zu 100% Virulenz in Familien sehr kontagiöse Erkrankung. Besonders gefährdet sind Kinder ohne Impfschutz im Allgemeinen und Neugeborene im Speziellen. Die höchste Ansteckungsgefahr liegt im stadium catarrhale und der Inkubationszeit vor, nimmt danach jedoch rasch ab. Diese beträgt normalerweise 5-10, teilweise bis zu 20 Tage.

Die Übertragung der Erreger erfolgt über Tröpfcheninfektion und gelangen über bis in die Bronchien, wo sie sich in den Epithelzellen festsetzen und über Toxinbildung zu den charakteristischen Symptomen führen.

### 1.3.3 Ätiologie und Pathogenese

Keuchhusten ist eine durch gramnegative Stäbchen hervorgerufene bakterielle

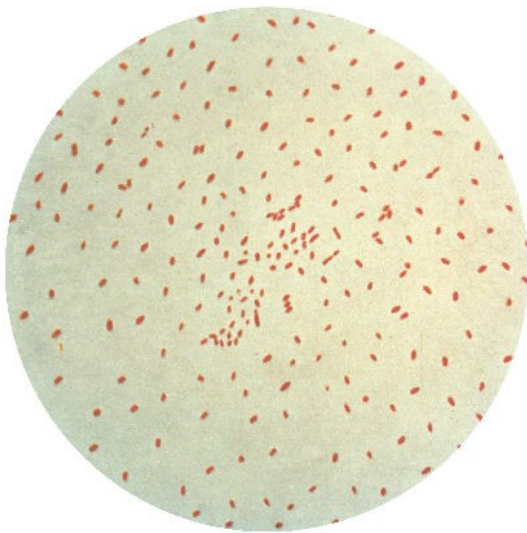


Abbildung 7. *Bordetella pertussis* in Gramfärbung; Copyright [11].

Infektionskrankheit, die vorwiegend den unteren Respirationstrakt befällt [25]. Es handelt sich bei *Bordetella pertussis* um ein aerobes, pleomorphes, unbewegliches Stäbchen, welches sich selektiv nur auf dem Flimmerepithel des Respirationstraktes vermehren kann [26] und die dortige Mukosa zerstört [27].

Neben *Bordetella pertussis*, dem bekanntesten Erreger von Pertussis, kann die Krankheit auch von *Bordetella parapertussis* ausgelöst werden, wobei diese Infektion zumeist harmloser und

kürzer als jene mit *B. pertussis* verläuft [27]. Insgesamt weist die Gattung *Bordetella* mehrere Arten auf [10], neben für den Menschen krankheitsrelevanten *B. pertussis* und *B. parapertussis* werden hierzu noch weiteren pathogenen Arten *B. bronchioseptica*<sup>3</sup>, *B. avium* und *B. hinzii* dazu gezählt. Die für den Menschen apathogenen Arten von *Bordetella* sind *B. holmesii*, *B. trematum* und *B. petrii*.

---

<sup>3</sup> *Bordetella bronchioseptica* hat in der Veterinärmedizin große Bedeutung als Krankheitserreger, kann zufolge dieser Angabe jedoch auch im Menschen gelegentlich zur Erkrankung führen.

Bordetella pertussis bildet eine große Zahl von aktiven Substanzen und Virulenzfaktoren, die einerseits die Etablierung des Bakteriums im Respirationstrakt unterstützen, andererseits zu den charakteristischen Symptomen im Menschen führen.

Heininger [19] unterscheidet zwischen Faktoren für

- die Anhaftung an den zilientragenden Zellen des Respirationstraktes, darunter filamentöses Hämagglutinin (FHA), Pertussis-Toxin (PTA), Fimbrien und Pertaktin (PRN),
- die Aversion lokaler Immunreaktion und Abwehr mittels Ziliostase, Zellzerstörung und Reduktion der mukoziliären Clearance vor allem das Trachea-Cytotoxin (TCT),
- Adenylatzyklase-Toxin (ACT), welches die Aktivität der phagozytierenden Zellen reduziert und dabei von PT auf über einen längeren Zeitraum unterstützt wird, während TCT, das Dermo-Nekrose-Toxin (DNT) und ACT zu lokalen Gewebsdefekten führen,
- und systematische Symptome wie die auftretende Lymphozytose, durch PT erklärt werden.

Im tierexperimentellen Modell, zu welchem meist Mäuse herangezogen werden [17], beschreibt er insgesamt folgende Substanzen:

Abkürzung	Bezeichnung und biologischer Effekt
<b>PT</b>	<i>Pertussis-Toxin</i> ; Lymphozytose, Erhöhung der Histaminreagibilität, Adjuvanseffekt
<b>FHA</b>	<i>Filamentödes Hämagglutinin</i> ; Erythrozytenagglutination, Zilien-Adhäsion
<b>PRN</b>	<i>Pertactin</i> ; Adhäsion
<b>Aggl</b>	<i>Agglutinationogene</i> ; Fimbrien-Antigene, Adhäsion
<b>ACT</b>	<i>Adenylatzyklase-Toxin</i> ; Zelleintritt, Phagozytoseverminderung, Hämolyse
<b>DNT</b>	<i>Dermo-Nekrose-Toxin</i> ; Kontraktion der glatten Gefäßmuskulatur infolge

	dessen ischämische Nekrose
<b>TCT</b>	<i>Trachea-Zytotoxin</i> ; Ziliostase und DNA-Synthesehemmung
<b>LOS</b>	<i>Lipo-Oligo-Saccharid</i> ; Endotoxin zur IL-1-Bildung, Hypotension
<b>TCF</b>	<i>Trachea-Kolonisierungsfaktor</i> ; Adhäsion mit Bindung an RGD-Motiv der Zellen

### 1.3.4 Symptome und klinische Manifestation

Typisch für Pertussis ist der stakkatoartige und starke Husten, der auch im Namen hinterlegt wurde (lat. *per-tussis*). Allerdings kann dieser bei jungen Säuglingen fehlen, sodass die Stadienabgrenzung in diesem Fall deutlich erschwert wird. Die Kinder können atypische Hustenanfälle erleiden, wobei diese jedoch aber auch gänzlich fehlen können, sodass sie plötzlich blass (apnoischer Anfall) werden [10], was die Eltern sehr verunsichern kann.

Im klinischen Verlauf der Erkrankung werden drei Stadien unterschieden:

1. Stadium catarrhale oder Prodromalstadium, 1 – 2 Wochen

Die Infektion manifestiert sich zumeist wie ein banaler respiratorischer Infekt [2] mit uncharakteristischem Husten, Schnupfen, subfebriler Temperatur und Konjunktivitis [10].

2. Stadium convulsivum, 2 – 4 Wochen

Das zweite Stadium ist durch den typischen stakkatoartigen Husten gekennzeichnet. Auf eine tiefe Inspiration folgt eine paroxysmale Hustenattacke mit etwa 15-20 Hustenstößen. Diese tritt zumeist nachts auf. Während dieses Anfalls wird zumeist die Zunge herausgestreckt [26]. Häufig kommt es zu einer Verfärbung des Gesichtes in zuerst Rottöne und darauf folgend zyanotisches Blau. Beendet wird eine einzelne Attacke entweder durch eine Inspiration, welche einen erneuerten Anfall auslösen kann, was *reprise* genannt wird [26] oder im Heraufwürgen zäh-glasigen Schleims beziehungsweise im Erbrechen. Aufgrund des erhöhten intrathorakalen Drucks durch den Husten können petechiale Blutungen, Einflusstauung und/oder Konjunktivalblutungen auftreten [10], bei Säuglingen darüber

hinaus Nabel- oder Leistenhernien und in seltenen Fällen zu einem Rektumprolaps. Besonders bei Säuglingen können diese ansonsten typischen Hustenanfälle übersehen werden, da diese entweder nur „Piepsgeräusche“ von sich geben oder überhaupt lebensbedrohliche Apnoen durchmachen.

### 3. Stadium decrementi, 1 – 2 Wochen

Im letzten Stadium nehmen Häufigkeit und Schwere der Anfälle ab. Allerdings kann sich in manchen Fällen ein persistierender, leicht auslösbarer Husten als Residuum manifestieren [26].

Insgesamt kann die Dauer der einzelnen Stadien nicht so scharf angegeben werden, die die klare Wochenzahl vermuten ließe, tatsächlich werden in der Literatur unterschiedliche Längen angegeben. So dauert nach [25] das Stadium convulsivum 4 bis 6, nach [26] jedoch 2 – 4 Wochen, während [10] bis zu 8 und [27] bis zu 10 Wochen angeführt.

## 1.3.5 Komplikationen

Grundsätzlich treten schwerere und kompliziertere Verläufe vor allem bei jüngeren Kindern auf. Als Komplikationen der Pertussiserkrankung sind vor allem Bronchopneumonien, Otitis media, Bronchiektasien, eitrige Bronchitis und Enzephalopathien zu nennen, die als Sekundärinfektionen vor allem durch Pneumokokken und Haemophilus influenzae ausgelöst werden können. Besonders für Neugeborenen und Säuglingen sind die im Rahmen der Erkrankung auftretenden Apnoeanfälle gefährlich. Der Großteil der Pertussistodesfälle betrifft Säuglinge im 1. Lebensjahr [9].

An nicht medizinischen Komplikationen sind vor allem Kosten durch Krankheitsausfälle, Diagnose, Behandlung und weitere Medikation zu nennen. Dies wurde in [23] untersucht und kam zum Ergebnis, dass im Jahr 2004 die Gesamtkosten (medizinischer, nicht-medizinischer und gesellschaftlicher Natur) pro Fall bei rund 804 – 1952 Dollar lagen.

### 1.3.6 Diagnosestellung und Sicherung

Der Verdacht auf Pertussis lässt sich mit einer genauen Anamnese und einem typischen Hustenanfall im stadium convulsivum relativ sicher stellen. Bei Erwachsenen und Jugendlichen, aber auch geimpften Personen, die einen länger andauernden Husten ohne typische Symptomatik zeigen, ist eine genauere Abklärung und weiterführende Untersuchung indiziert [27]. Besonders im Frühstadium der Erkrankung ist jedoch eine genauere Differenzierung von anderen respiratorischen Infekten schwierig [25]. Die Diagnosesicherung ist auch mittels einer Kultur möglich.

Allerdings ist hierfür ein gewisses Maß an Erfahrung möglich, da Unerfahrenheit im und falscher Umgang mit dem Probenmaterial die Sensitivität der Kultur stark senken können, da die Erreger gegen Kälte und Austrocknung sehr empfindlich sind [25; 27]. Die Kultur ist mit 100% maximal spezifisch, während die Sensitivität zwischen 70% bei frühem Krankheitsstadium ungeimpfter Säuglinge und 5% bei Jugendlichen und Erwachsenen schwankt. Für das Anzüchten muss bei *Bordetella pertussis* mit mindestens 3 Tagen gerechnet werden, bei *Bordetella parapertussis* mit mindestens 2.

Ebenso kann das über einen nasopharyngealen Abstrich oder Absaugung gewonnene Material einer Polymerase-Kettenreaktion (PCR) zugeführt werden und ist bei Säuglingen und Erwachsenen rasch verfügbar und deutlich sensitiver als die Kultur. Jedoch bedeutet sie einen höheren apparativen Aufwand und höhere Kosten. Diese Gewinnung von Untersuchungsmaterial kann im stadium catarrhale vorgenommen werden, während der noch frühere direkte Erregernachweis einen Abstrich oder Sekret über Absaugung aus dem tiefen Nasopharynx erfordert.

Die IgA-Antikörperdiagnostik per ELISA (*enzym-linked immuno sorbent assay*) ist frühestens im stadium convulsivum möglich und folglich in der Akutdiagnostik nicht brauchbar, für die spätere Diagnosesicherung jedoch hilfreich. Zusätzlich wird in der Literatur noch eine wenig sensible Leukozytose bis > 30.000 und Lymphozytose > 60% angegeben, die sich vornehmlich mit Ende des stadium catarrhale zeigt [9, 26; 30]. Eine Übersichtsdarstellung wird in Abbildung 8 vorgenommen [31]:

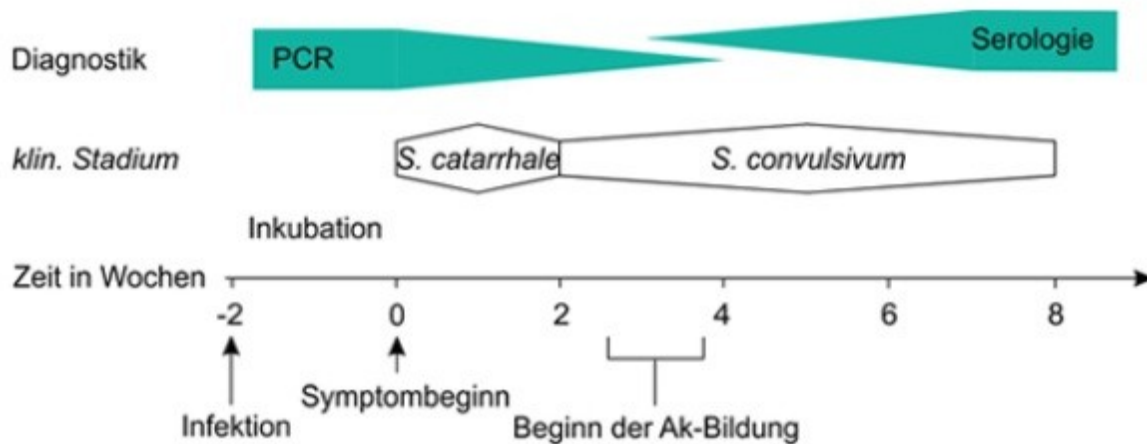


Abbildung 8. Gemeinsame Darstellung diagnostischer Methode und klinischem Stadium in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Infektion, nach [6].

Das Robert-Koch-Institut gibt an, dass frühestens beim Übergang ins stadium convulsivum ein Antikörnernachweis möglich und zielführend ist [5]. Bei vielen Jugendlichen und Erwachsenen sei IgG und IgA-Antikörper gegen das Pertussis-Toxin nachweisbar, sodass nur ein starker Anstieg über einen altersnormierten Grenzwert, dem spezifischen *cut-off*, erfolgversprechend sei.

Sie führen folgende Werte an:

- für einen kürzlich erfolgten Erregerkontakt IgG-PT  $\geq 100$  IU/ml
- ohne Anhalt für einen kürzlich erfolgten Erregerkontakt IgG-PT  $< 40$  IU/ml

wobei IgG-PT  $\geq 40$  IU/ml aber  $< 100$  IU/ml liegen soll um die Spezifität zu sichern [5]. Hingegen wird der Nachweis von IgM-Antikörper nicht zur Diagnostik empfohlen, während der IgA-Nachweis in seiner Aussagekraft noch nicht geklärt ist.

Zusammengefasst bedeutet dies:

- Rachenabstrich: Methode der Wahl; schnell und rasch durchführbar, sensibler als Kultur; auch abgetötete Bakterien können erfasst werden;
- Kultur: hohe Spezifität aber eher niedrige Sensitivität, relativ aufwändig, längere Anwachsdauer von etwa 3 Tagen, Ergebnis kann durch Antibiotikagabe verzerrt werden;
- AK-Nachweis im Serum: für Frühdiagnostik ungeeignet, eher als späte Verifizierung der gestellten Diagnose;

- Blutbild: typisch ist die Leukozytose mit absoluter bis relativer Lymphozytose ab der 2. Krankheitswoche, wobei diese bei Säuglingen und Immunkomprimierten fehlen kann.

Möglich ist weiters die Durchführung eines Thoraxröntgens, welches eine zentrale Trübung bei Pertussispneumonie oder sekundär bakterielle bronchopneumische Herde zeigen kann [30].

An Differenzialdiagnostik und pertussiformen Hustenanfällen sind besonders virale Bronchitiden (RS-, Adeno-, Parainfluenza- und Influenzaviren), Chlamydienpneumonien, Mukoviszidose, Tuberkulose und Fremdkörperaspiration zu nennen, aber auch *Mycoplasma pneumoniae* und *Moraxella catarrhalis* [26; 30].

### 1.3.7 Therapie und Prophylaxe

Neben der Gabe von Antibiotika sind weitere Sekundärmaßnahmen supportiv [25] wirksam. Es gilt, das erkrankte Kind während der Infektiosität zu isolieren und bei Komplikationen zu hospitalisieren. Säuglinge sollen generell hospitalisiert und gegebenenfalls auch monitorisiert werden [30].

Als Ziele der antibiotischen Therapie sind neben der Elimination der Keime die Milderung der Symptomatik und des subjektiven Krankheitsleids der Patienten und Patientinnen. Das Therapieprinzip ist die möglichst frühe antibiotische Therapie, welche im Idealfall schon während der Inkubationszeit beginnen sollte. Dies ermöglicht, Symptome und Verlauf abzumildern, wobei bereits nach 5 Tagen antibiotischer Therapie eine Akontagiosität gegeben sein kann [26] oder bis 7 Tage nach Therapiebeginn [30].

Der frühe Beginn ist wichtig, da bereits im Stadium convulsivum die Verabreichung nur noch zur Prophylaxe oder Therapie von Sekundärinfektionen im vorhin genannten Erregerspektrum sinnvoll ist. Der Verlauf der Erkrankung kann dann nicht mehr beeinflusst werden. Als wirksam haben sich Makrolide, Ampicillin und Tetracykline erwiesen [9; 27]. In jedem Fall müssen die Substanz schleimhautgängig sein um den Erreger hemmen oder zerstören zu können [25].

Zur Chemotherapie eignen sich:

- Clarithromycin, das Mittel der ersten Wahl bei einer Dosierung von 7,5mg/kg 2x täglich oder 15mg/kg/Tag in 2 Einzeldosen;
- Als Alternative zu Erythromycin wird Cotrimoxazol mit 6-10 mg/kg KG/Tag empfohlen;
- Ampicillin/Amoxicillin müssen hoch dosiert werden, 100-200 mg/kg KG/Tag;
- ab dem 14. Lebensjahr können Gyrasehemmer wie Ciprofloxacin verabreicht werden.

In jedem Fall muss für eine ausreichend lange Einnahmedauer in Abhängigkeit vom gewählten Antibiotikum von zumindest 14 Tagen gesorgt werden, nicht zuletzt, um eine Perseveration zu vermeiden [9; 10; 26]. Es sollte auch erwogen werden, im familiären und sozialen Umfeld einer verifizierten Pertussiserkrankung eine Erythromycin-Prophylaxe durchzuführen [25] um die weitere Übertragung und Verbreitung der Erkrankung zu verhindern.

Als allgemeine Maßnahmen bei Infektion oder gesicherter Erkrankung kann die Gabe angefeuchteten Sauerstoffs über eine Nasenbrille Linderung verschaffen. Zusätzlich sollen Hustenanfälle verhindert werden, etwa indem Unruhe und Lärm, Ärger und Stress verringert werden. Auch die Untersuchung durch den Arzt oder die Ärztin sollte mit Bedacht auf die mögliche Auslösung eines Hustenanfalls erfolgen. Je nach Zustand und Schwere kann Bettruhe indiziert sein; nach Möglichkeit soll für frische Luft gesorgt werden. Besonders Säuglinge sollten aufgrund der Gefahr eines Apnoe-Anfalls stationär behandelt und gegebenenfalls pulsoxymetrisch überwacht werden [9; 26].

Im Rahmen der Ernährung soll auf eine mögliche Anfallsprovokation geachtet werden, vor allem, was trockene und allzu feste Speisen betrifft, daher wird besonders für Kinder breiige Nahrung empfohlen. Auch muss die Gefahr der Aspiration von kleineren Nahrungsbestandteilen bedacht werden.

Um den Husten zu lindern sind neben bereits erwähnten Allgemeinmaßnahmen (frische Luft, Vermeidung von Hustenreizauslösung) pflanzliche Hustensäfte weniger geeignet und zeigen allenfalls eine suggestive Wirkung [9], wobei auf codeinhaltige Hustenblocker besonders bei

Säuglingen aufgrund des Apnoerisikos nicht zurückgegriffen werden sollte. So wird von Roos und Belohradsky in [9] eher empfohlen, ältere Kinder zur Selbstbeherrschung aufzufordern. Allenfalls Mykolytika können verschrieben werden, während andere „Therapiemaßnahmen“ wie Höhenflug, Orts- und Klimawechsel keinen Einfluss auf den Krankheitsverlauf nehmen, aber zur Keimverschleppung beitragen [9].

Bronchodilatoren haben hingegen besonders bei Säuglingen Dauer, Frequenz und Schwere der Hustenanfälle günstig beeinflusst [9], wobei

- Salbutamol mit 0,3-0,5 mg/KG KG/Tag per os á 3 Dosen und
- Betamethason 0,075 mg/KG KG/Tag
- Hydrokortison mit 30 mg/KG KG/Tag über 2 Tage, danach über weitere 5-6 reduziert

empfohlen werden.

### **1.3.8 Pertussis und Schwangerschaft**

Grundsätzlich ist festzuhalten, dass jede Schwangerschaft die Immunabwehr der Frau beeinflusst und herabsetzt. Die Frage nach der Impfung während der Schwangerschaft betrifft daher nicht nur Pertussis. Daher sollen Frauen im gebärfähigen Alter besonders auf ihren Impfschutz achten und Auffrischungsimpfungen wahrnehmen. Dabei muss zwischen Leben- und Totimpfstoffen unterschieden werden, denn nach Durchführung einer Impfung mit Lebendimpfstoffen sollen mindestens 4 Wochen, besser 3 Monate, bis zur Schwangerschaft gewartet werden, zumindest, wenn diese geplant erfolgt [7].

Hier zeigen sich besonders Lebendimpfstoffe und attenuierte Erreger als potentielle Gefahr, auch wenn in der Literatur Fälle beschrieben sind, in denen es zu keinen Folgen kam. So wurde eine Schwangere mit attenuierten Rötelviren geimpft, wovon das Kind jedoch keinen Schaden davon trug [32]. Gleichwohl sind Impfungen, die während der Schwangerschaft unabsichtlich oder unwissentlich vorgenommen werden, keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch, da Embryo- oder Fetopathien nicht klar korreliert werden konnten [33].

Anders ist die Situation der Totimpfstoffe zu bewerten, da mögliche Schäden und Nebenwirkungen für das Ungeborene nicht zu erwarten sind. Dennoch sollen während der Schwangerschaft alle nicht nötigen medizinischen Behandlungen unterbleiben. Die Indikation wird somit individuell gestellt und abgewogen.

Wie bereits beschrieben wurde, ist Pertussis für Neugeborene und Säuglinge eine potentiell lebensbedrohende Erkrankung, besonders, wenn sie von der Mutter keinen Nestschutz für Pertussis über Immunglobuline erhalten haben. Da die Impfung erst mit dem zweiten Lebensmonat beginnt, ist die Zeit davor als kritisch einzustufen. Wie erwähnt, wäre die Impfung mit einem azellulären Impfstoff auch während der Schwangerschaft möglich, wobei mangels ausreichender Datenlage abgeraten wird [7].

Als Alternative zur Impfung werden sekundäre Maßnahmen empfohlen, beispielsweise die Personen im Umfeld der Schwangeren zu impfen oder deren Impfung aufzufrischen, sodass die Gefahr einer Übertragung verringert wird. Auch soll die Impfung so rasch wie möglich nach der Geburt nachgeholt werden, da dies den Infektionsschutz positiv beeinflusst.

## 2. Material und Methoden

Um mich dem Thema in einem ersten Durchgang anzunähern, erfolgte zuerst die Lektüre der während des Studiums in den Lehrveranstaltungen vermittelten Informationen und Inhalten, insbesondere denen der Vorlesung aus dem Modul 19 „Entwicklung, Wachstum, Reifung“. Danach wurde relevante Literatur in Form von Monographien herangezogen um die wesentlichen Grundlagen zu vertiefen. Hier wurden vor allem bekannte und etablierte Lehrbücher aus den Kinder und Jugendheilkunde, sowie der Hygiene und Mikrobiologie verwendet.

Die anschließende und fachspezifische Literatursuche erfolgte zum wesentlichen Teil über die Literaturdatenbank PubMed, in welcher nach kontextsensiblen Artikeln und Übersichtsarbeiten gesucht wurde. Die Suchbegriffe waren dabei entweder stets „pertussis“ oder „vaccination“ und wurden alleine oder in Kombination getippt. Der große Vorteil daran ist, dass besonders der aktuelle Forschungs- und Wissensstand abgebildet ist; gerade die in den letzten Jahren zunehmend wachsende Zahl von Fällen konnte so erfasst werden, da sie in den Monographien der letzten Jahre noch nicht im selben Ausmaß thematisiert wurden. Insgesamt erscheint das Thema Pertussis gut erschlossen, wobei zuletzt deutlich die Zunahme an Fällen zum Gegenstand der Diskussion wurde und die davor herrschende, flachere Debatte über Impfstoffe und deren Vergleich ablöste.

Der Zugang zu Publikationen aus PubMed war in praktisch allen Fällen über die Lizenzen der Medizinischen Universität Graz möglich, nur vereinzelt waren Journals oder Artikel nicht zugänglich. Da dies jedoch keinen schwerwiegenden Wissensnachteil vermuten ließ, wurde in diesen Fällen von einer kostenpflichtigen Literaturbestellung oder Erwerb von Artikel abgesehen.

Neben PubMed wurde auch eine einschlägige Literatursuche im Internet, d.h. über Google und Google Scholar durchgeführt. So konnte vor allem Wissen zu Themen der Impfung, des österreichischen Impfplanes und dergleichen erlangt werden. Nicht zuletzt wurden viele Hintergrundinformationen und Studienergebnisse vom österreichischen Bundesministerium für Gesundheit zusammengetragen, wie etwa dem österreichischen Infektionskrankheitenbericht 2006. Darüber hinaus wurden auch Artikel, die sich mit der

Situation in Deutschland im speziellen beschäftigen, durchgesehen und verwendet, da diese der in Österreich zu ähneln scheint.

Die so erlangten Artikel, Übersichtsarbeiten und dergleichen wurden auch einer Relevanzprüfung unterzogen um eine hohe Qualität im theoretischen Teil der Arbeit und hochwertige Diskussionspunkte zu gewährleisten. Ohnehin kann nach der Durchsicht der angeführten Artikel gesagt werden, dass Pertussis als solches wenig kontroversiell diskutiert zu werden scheint, anders, als es beispielsweise Impfungen leider noch immer sind.

Es handelt sich um eine retrospektive, single-center Studie, wobei die Rekrutierung der Patienten und Patientinnen elektronisch über Medocs erfolgte. Die Anonymisierung wurde durch die Verwendung indirekt personenbezogener Daten gewährleistet.

Alle an der Univ.-Kinderklinik des LKH Graz hospitalisierten Kinder von 0 bis 18 Jahren im Zeitraum von 2001 bis 2011 wurden in die Untersuchung aufgenommen, wobei aufgrund der fortschreitenden Bearbeitungszeit die Hospitalisierungsdaten in einer Erweiterung auf das erste Halbjahr 2013 ausgedehnt wurden. Die zu Beginn erwartete Studienpopulation von etwa 150 Kindern und Jugendlichen hat sich aufgrund der Ausschlusskriterien nicht wesentlich vergrößert.

Als Einschlusskriterien wurden die ICD10-Codierungen A30-A49, die sonstigen bakteriellen Krankheiten verwendet:

- A37.0 Keuchhusten durch *Bordetella pertussis*
- A37.1 Keuchhusten durch *Bordetella parapertussis*
- A37.8 Keuchhusten durch sonstige *Bordetella*-Spezies

Wobei A37.9, „Keuchhusten, nicht näher bezeichnet“ ausgeschlossen wurde, da eine überproportional große Zahl an Fällen darunter codiert wurde, die nach Lektüre der Krankengeschichte eine Pertussisinfektion eher unwahrscheinlich erschienen ließen.

Das Ziel ist die Erhebung von Daten zu hospitalisierten Pertussisverläufen unter Beachtung 1) möglicher Korrelation mit Impfstatus, Jahreszeit und 2) Risikofaktorenanalyse für schweren Verlauf (ICU-Aufenthalt und Tod).

Zusätzlich hätten erhoben sollten:

- Kindliche Daten: Geburtsdatum, Geschlecht, Geburtsgewicht, -länge und – kopfumfang;
- Mütterliche Daten: Gestationsalter, Alter der Mutter und bisherige Graviditäten;
- Hospitalisierungsdaten: Datum der Hospitalisierung (Monat/Jahreszeit), Dauer des Hospitalisierung, Dauer des PICU-Aufenthalts, Beatmung, Sauerstofftherapie, Schweregrad der Infektion (LRI-Score);
- Sozialanamnese;
- Erhebung der Infektionsquelle und der
- Impfstatus.

Nicht alle dieser Parameter konnten erhoben werden, was folgend diskutiert wird.

### 3. Ergebnisse und Resultate

Im Untersuchungszeitraum von 2001 bis 2013 wurden 241 Erkrankungsfälle wegen einer nachgewiesenen Pertussisinfektion registriert.

54% davon waren Knaben, deren durchschnittliches Alter bei Hospitalisierung bei 4,08 Jahren lag (49 Monate, range von 1 – 212 Monate).

46% waren Mädchen, deren Alter durchschnittliches Alter bei 3,21 Jahren (38,6 Monate; range von 1 – 211) lag.

Die jüngsten hospitalisierten Kinder beiderlei Geschlechter waren unter 1 Monat alt, die ältesten rund 17,6 Jahre.

Weitere Daten, die ursprünglich erhoben werden sollten, etwa zur Mutter (Gestationsalter, Alter und bisherige Graviditäten), zur Impfung (Impfstoff, erhaltene Teilimpfungen), Infektionsquelle, Sozialanamnese, PICU-Aufenthalt, LRI-Score und Beatmungspflicht waren in weniger als 5% aller vorliegenden Anamnesen codiert.

### 3.1 Hospitalisierungen nach Jahr

Im Verlauf des Beobachtungszeitraums zeigt sich insgesamt eine Zunahme der Fälle mit einer deutlichen Auslenkung, wobei seit 2008 ein erneuter Anstieg der am LKH-Universitätsklinikum hospitalisierten Kinder zu beobachten ist. Verglichen mit dem Jahr 2013 ergibt sich eine Steigerung von beinahe 300%.

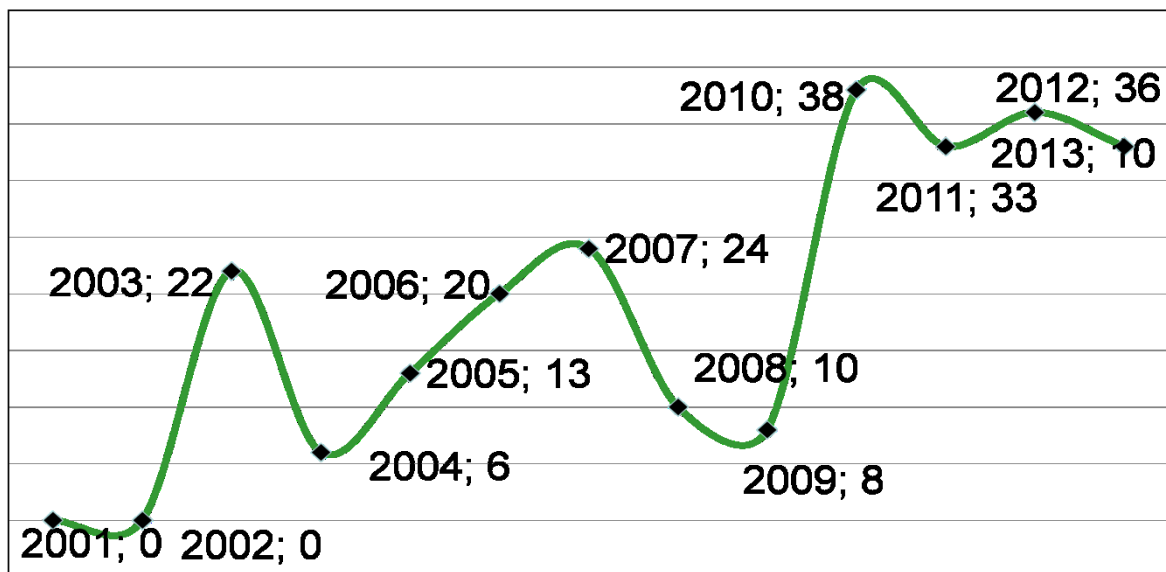


Abbildung 9. Absolutzahlen der Pertussisfälle an der Kinderklinik des LKH Graz von 2001 bis 2013.

### 3.2 Hospitalisierungen nach Geschlecht

In der Auswertung nach dem Geschlecht der Kinder wurden insgesamt 166 unique cases betrachtet, d.h. re-Hospitalisierungen innerhalb desselben Monats wurden verworfen. Die überwiegende Mehrheit dieser re-Hospitalisierungen wurde innerhalb weniger Tage wieder zur stationären Behandlung aufgenommen, was unterschiedlichste Gründe haben kann. Auch kann nach überstandener Infektion Husten über Wochen bis Monate weiter bestehen; diese Perseveration ist keine erneuerte Erkrankung [10]. Dieser Zeitraum dient als Puffer um verschiedene Krankheitsereignisse getrennt zu bewerten und diese mit höherer Sicherheit zu erkennen.

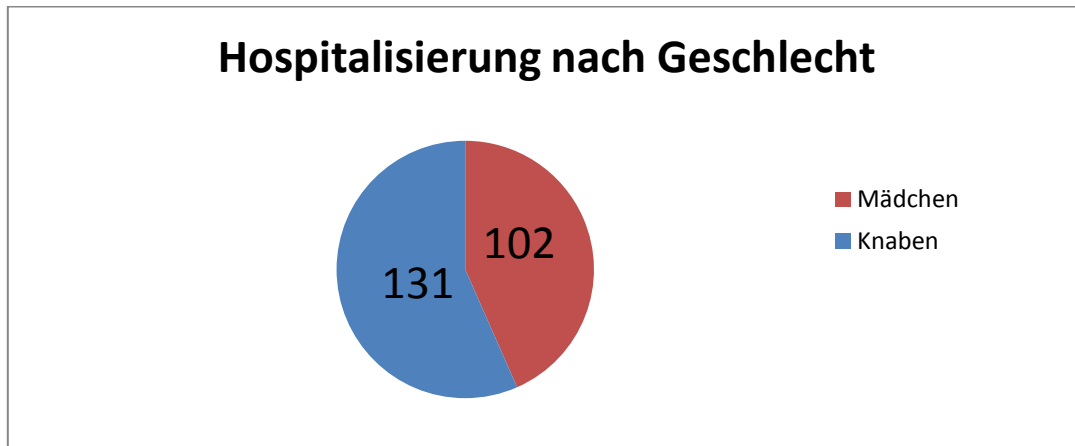


Abbildung 10. Hospitalisierungen an der Kinderklinik des LKH Graz 2001-2013 nach Geschlecht.

### 3.3 Hospitalisierungen nach Jahreszeit

In der Auswertung nach der Jahreszeit wurden insgesamt 241 Erkrankungsereignisse herangezogen. Um die Aussagekraft zu erhöhen, wurden die nach den Monaten gesammelten Ergebnisse in 4 Jahreszeitclustern eingeteilt:

- Frühling (März, April, Mai)
- Sommer (Juni, Juli, August)
- Herbst (September, Oktober, November)
- Winter (Dezember, Jänner, Februar).

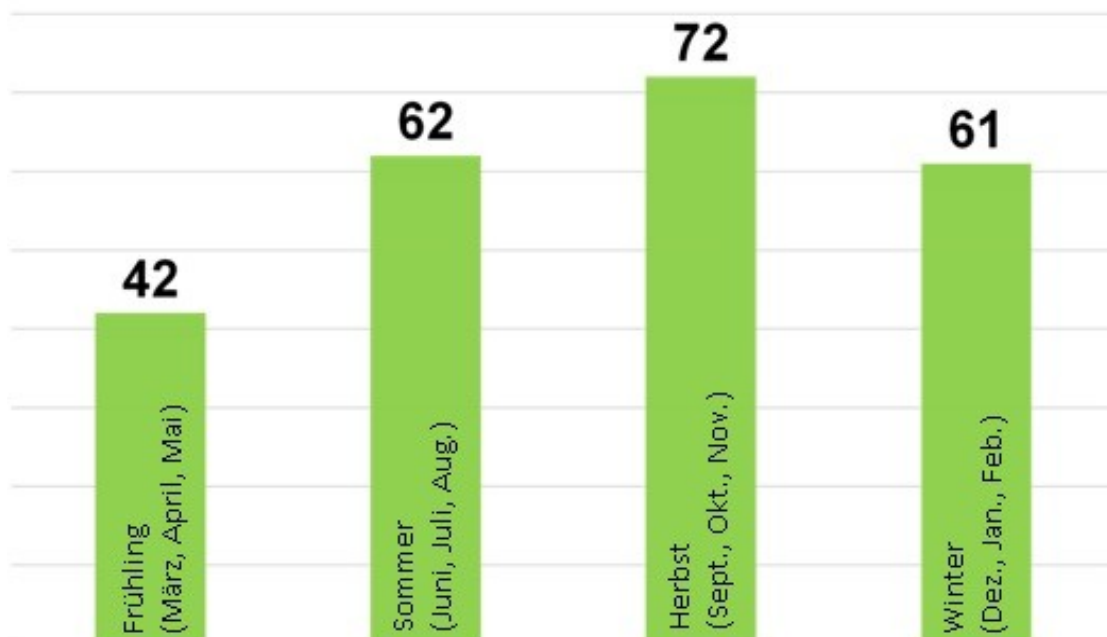


Abbildung 11. Absolutzahlen an Hospitalisierungen von 2001 bis 2013 nach Jahreszeitcluster.

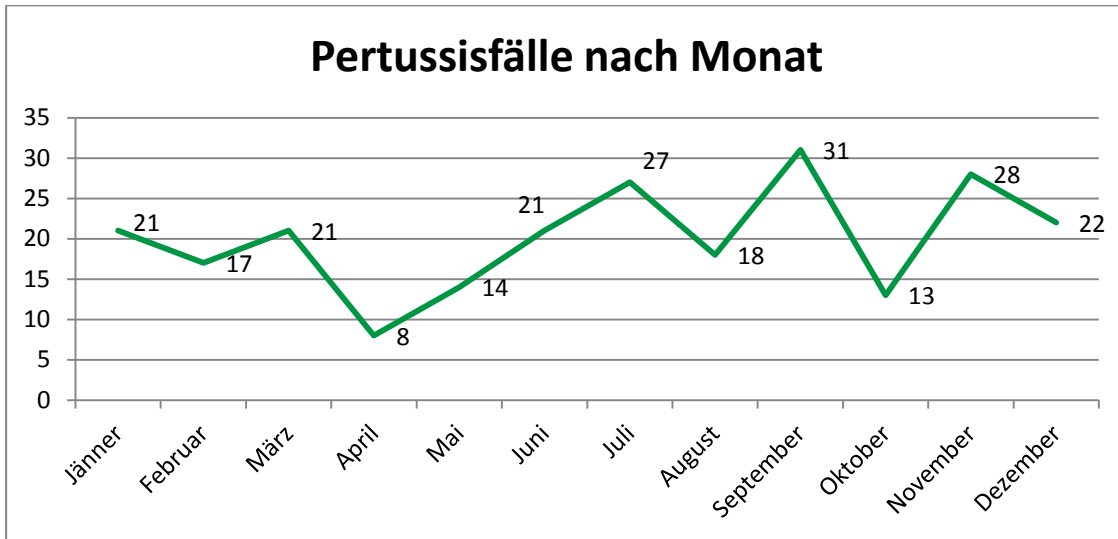


Abbildung 12. Absolutzahlen an hospitalisierten Kindern und Jugendlichen von 2001 bis 2013 nach Monat.

### 3.4 Alter bei Hospitalisierung

Um das Alter der Kinder bei Hospitalisierung zu erfassen, wurde die Monatssumme bei Einlieferung erhoben (wenn die Entlassung im selben Monat erfolgte) oder die Differenz aus der Monatssumme bei Einlieferung und Entlassung (bei Monatswechsel während des Aufenthalts oder längerer Hospitalisierung). Dies ergab, dass Knaben bei Hospitalisierung im Durchschnitt ein Jahr älter sind als Mädchen.

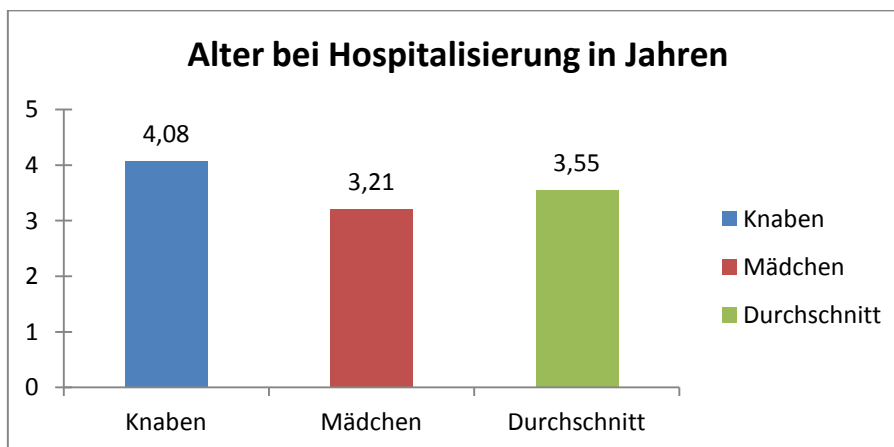


Abbildung 13. Alter der hospitalisierten Kinder und Jugendlichen von 2001 bis 2013 in Jahren.

## 4. Diskussion

### 4.1 Limitationen und Vorzüge der Studie

Es zeigte sich, dass einerseits die Portierung des zuvor gebräuchlichen KIS und der Umstieg auf Medocs einerseits die Datenlage erschwerten, da die zuvor vorhandenen Daten nur rudimentär über- und weitergeführt wurden und andererseits nur selten eine gründliche Anamnese erhoben oder eingepflegt wird. So wurden in den Jahren 2001 und 2002 keine Pertussisfälle am gesamten LKH Graz verzeichnet, was als eher unwahrscheinlich anzusehen ist. Auch die teilweise starken Schwankungen bis zur endgültigen Etablierung von Medocs sind in diesem Kontext zu betrachten.

Aus diesem Grund musste die Erhebung aller weiteren Nebenparameter, obwohl diese für die Studie von Interesse und Relevanz gewesen wären, als undurchführbar verworfen werden. Teilweise waren von den rund 200 betrachtenden Datensätzen überhaupt keine Anamnese oder mikrobielle Untersuchung veranlasst worden; der Impfstatus wurde selten erhoben; wenn doch, dann unvollständig und ohne Angabe bereits erfolgter Teilimpfungen - und eine genaue Familienanamnese und Sozialanamnese praktisch nie. Meist wurde die Anamneseerhebung nicht vollständig durchgeführt, mangelhaft festgehalten oder ging in der Übertragung von KIS auf Medocs verloren.

Schlussendlich waren nur zu Alter bei Hospitalisierung, Geschlecht, Jahreszeit bei Hospitalisierung und Hospitalisierungsdauer ausreichend Daten vorhanden, um eine valide Aussage treffen zu können. Darüber hinaus war die Korrelation mit schwerem Verlauf nicht möglich, da glücklicherweise kein Kind in diesem Zeitraum mit und an dieser Diagnose verstarb und die wenigen PICU-Aufenthalte nicht klar nachvollziehbar waren. Jene Daten, die nicht erhebbar waren, werden im Folgenden aus anderen Studien zum Vergleich vorgelegt.

Es wäre wichtig zu erheben, ob das Kind geimpft wurde oder nur einen Teil der Impfungen erhalten hat oder wie die Haushaltsgröße beschaffen ist und ob das Kind eine Passivrauchbelastung erfährt oder diese zumindest anzunehmen ist. Nicht zuletzt sollte auch erhoben werden, welche weiteren Personen im Haushalt leben oder wie das Umfeld des Kindes ist; etwa in Hinblick auf regelmäßige Besuche durch Verwandte oder Bekannte. Hier besteht die Gefahr einer Infektion mit Pertussis, da viele ältere Menschen keinen

ausreichenden Impfschutz für Pertussis besitzen, da sie die laut Impfplan vorgesehenen regelmäßigen Auffrischungsimpfungen – bis 60 alle 10 Jahre, ab 60 alle 5 Jahre – seltener in Anspruch nehmen und diese auch nicht mehr erstattet bekommen.

Problematisch im klinischen Alltag auch die Definition der Erkrankung. So wie auch in dieser Studie A37.9 „Keuchhusten, nicht näher“ bezeichnet ausgeschlossen wurden, schlicht weil die Menge im Vergleich zu 37.0 „Keuchhusten durch Bordetella p.“ bzw. 37.1 „Keuchhusten durch *B. parapertussis*“ und 37.8 „Keuchhusten durch sonstige Bordetella-Spezies“ um ein vielfaches höher ist. Es ist daher anzunehmen, dass das Problem der Definition und Diagnosesicherung auch das LKH Graz betrifft. Auch stellt sich die Gewinnung geeigneten Probenmaterials mittels nasopharyngealen Abstrichs schwierig dar, da einerseits die Compliance der jungen Patienten und Patientinnen nicht gegeben ist und andererseits diese Prozedur, besonders bei kleinen Kindern, sich nicht einfach darstellt [45].

Neben diesen Limitationen erlaubt die durchgeführte Studie auch positive Rückmeldung. So sind die gewonnenen Daten dieser Diplomarbeit jenen von großen Kliniken und Zentren ähnlich und erlauben, das derzeit weltweit beobachtete Phänomen des *pertussis resurgence* auch auf Graz umzulegen und zu deuten.

## 4.1 Hospitalisierungen nach Jahr

Nicht nur in Österreich lässt sich eine Zunahme an Pertussisfällen beobachten, auch Hadler et al. (2012) berichten über eine Zunahme in den Vereinigten Staaten die in Abbildung 14 dargestellt ist und über 27 Todesfälle im Jahr 2010 bei 27.000 berichteten Fällen. Das entspricht einer Letalität von 0,1%. Von den 27.000 erkrankten Personen waren jedoch nur 4298 Säuglinge, und obwohl keine gesonderte Letalitätsrechnung für diese ausgegeben wurde, ist anzunehmen, dass die Letalität von Säuglingen bei etwa 1-3% anzusetzen ist, während sie in einer anderen Studie, in welcher allerdings nur 167 Kinder beobachtet wurden [80], bei rund 10% lag.

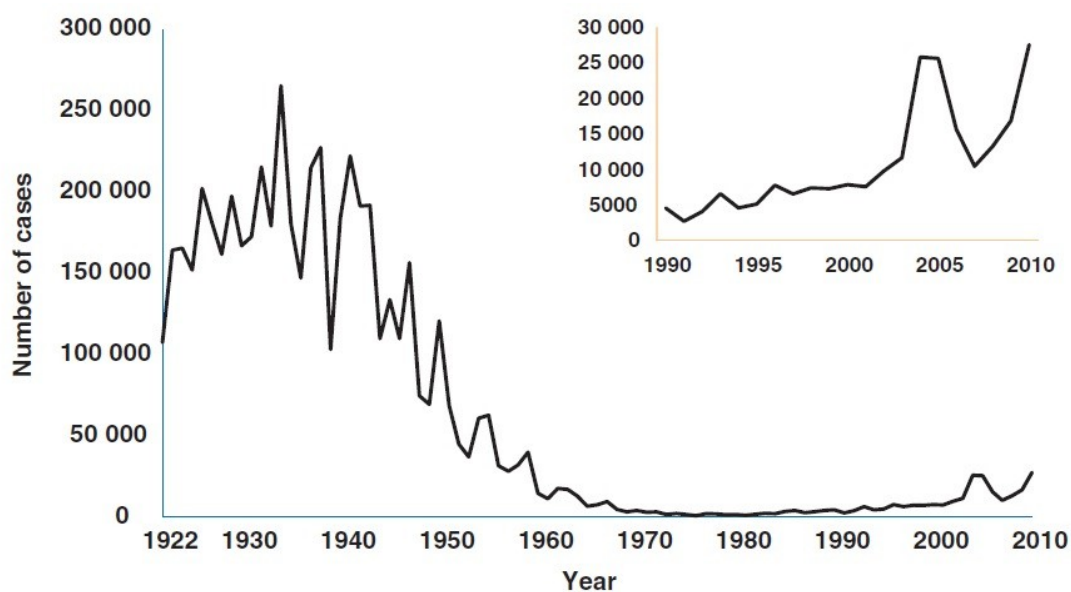


Abbildung 14. – Pertussisfälle von 1922-2010, aus [35], S. 212.

In der Untersuchung von Wagner, Paulke-Korinek und Stanek et al. [46] zeigte sich in den Jahren von 2000 bis 2005 zwar eine Schwankung der Häufigkeit, allerdings eine absolute Zunahme von 511 Fällen 2000 zu 918 Fällen 2005 und somit fast eine Verdoppelung der Fallzahl innerhalb von 5 Jahren.

Ein wichtiger Punkt zur Inzidenz betrifft die Diagnosestellung. So wird teilweise berichtet [46], dass vor allem der Verlauf der Pertussiserkrankung im Erwachsenenalter falsch oder nicht korrekt klassifiziert wird, sodass von einer zu geringen Inzidenz in diesen Perioden

auszugehen wäre. Dies ist wichtig, um die nicht geimpften Erwachsenen als Erregerreservoir aufzudecken. Im Gegenzug dazu liegt die Rate an Pertussisfällen in der Schweiz, welche aufgrund vieler sozialen, ökonomischen und (human-)geographischen Faktoren Österreich ähnlich ist, höher als in anderen Ländern Europas [49, 50, 51], wobei hier die Meldung im Rahmen der Überwachung und Registrierung von Krankheitsfällen durch niedergelassene Fachärzte und Fachärztinnen für Allgemeinmedizin und Innere Medizin erfolgt und ein eigenes Netzwerk dafür eingerichtet wurde.

In einer Studie haben Tozzi et al. 16 verschiedene Überwachungssysteme für Pertussis in Europa verglichen, welche im EUVAC-NET teilnehmen. Im Zeitraum von 1998 bis 2002 wurden hier 72,917 Fälle von Pertussis registriert. Die rückgemeldeten Daten waren jedoch unterschiedlich erhoben, unvollständig und nicht vollständig vergleichbar [66]; sie variieren unter anderem in den Diagnosekriterien, der Methodik und Pertussis-Definition.

Tatsächlich zeigt sich, dass die Diagnose im Jugend- und Erwachsenenalter oftmals nicht in Betracht gezogen wird, selbst wenn die typischen Symptome vorliegen [39; 40]. Problematisch für die erfolgreiche Diagnosestellung scheint weiters zu sein, dass der Verlauf der Erkrankung bei Erwachsenen ohne die typischen Symptomen verläuft und ihnen daher keine besondere Bedeutung zumisst [55], was zu einer Verschleierung für sowohl Ärzte und Ärztinnen und den Betroffenen führt.

Aber auch bei Kindern sind Fehldiagnosen oder das Nichterkennen einer Pertussisinfektion möglich [41; 42], was das weitere Vorgehen erschwert und es möglich ist, dass das betroffene Kind andere Kinder, etwa im Kindergarten oder in der Schule, ansteckt. Ein möglicher Grund hierfür ist der weit verbreitete Glaube unter Ärzten und Ärztinnen, dass Pertussis als „Kinderkrankheit“ vor allem Kinder betrifft und Jugendliche, Erwachsene und Ältere nicht betrifft [43]. Allerdings sind auch gemischte Infektionen, etwa mit Mycoplasma möglich, was zu einer Verschleierung der Pertussisinfektion führen kann [44].

## 4.2 Hospitalisierungen nach Geschlecht

Im Rahmen unserer Studie zeigte sich, dass mehr Knaben (131) als Mädchen (102) in den Jahren von 2001 bis 2013 stationär behandelt wurden. Die ist ähnlich wie in einer Studie aus dem Jahr 2012 [80], wo das Verhältnis der Geschlechter m:w 31:20 betrug und damit noch deutlicher ausfiel als in der vorliegenden Untersuchung.

In einer ähnlichen Studie von Wagner, Paulke-Korinek und Stanek et al. [46] wurden 47% Knaben und Männer gefunden, wobei hier kein Alterslimit gesetzt wurde; in Verbindung mit der hohen Hospitalisierungsrate älterer Personen könnte die statistisch höhere Lebenserwartung von Frauen hierzu beitragen. Insgesamt scheint die Auswertung nach Geschlecht noch keine weitere Verbreitung gefunden zu haben.

In einer Schweizer Studie von Wymann et al. [54] wurde die Gesamtzahl-Hospitalisierungsnotwendig bei rund 1.5% der Erkrankten angegeben. Die ähnelt den Ergebnissen von Clarke et al. [81], wo zwar die Zahl der Erkrankungsfälle bei Erwachsenen über 24 Jahren in der Gesamtzahl am größten, die Zahl der Hospitalisierungen bei Kindern unter 1 Jahr jedoch am höchsten war.

Haberling et al. [79] konnten in ihrer Untersuchung von 1999-2004 zu mütterlichen Risikofaktoren neben einem niedrigen Geburtsgewicht <2.500 Gramm, einem Apgar <8 auch weibliches Geschlecht identifizieren. In diesem Zeitraum wurden in den Vereinigten Staaten 91 Todesfälle von Kindern unter 12 Monaten, von denen 58% wiederum jünger als 2 Monate waren, beschrieben.

Dezidiert keinen Geschlechtsunterschied konnten Berger et al. [75] finden, während hingegen als Risikofaktor für einen schweren bis tödlichen Verlauf pulmonale Hypertonie identifiziert werden konnte. Überhaupt lag die Sterblichkeit in der beobachteten Gruppe, in der alle eingeschlossenen Kinder unter 49 Tage alt waren, bei rund 10%. Sie wies neben dem Geschlecht auch innerhalb dieser Altersgruppe keinen Unterschied auf.

### 4.3 Hospitalisierungen nach Jahreszeit

Die saisonale Verteilung der Hospitalisierungen dieser Untersuchung betreffend, wurde mit 42 zu 72 stationär behandelten Kinder der deutlichste Unterschied im Jahreszeitcluster Herbst (September, Oktober, November) in Vergleich zu Frühling (März, April, Mai) festgestellt. Die Cluster der Sommer (Juni, Juli, August) - und Wintermonate (Dezember, Jänner, Februar) hingegen zeigte mit 62 zu 61 Fällen keinen signifikanten Unterschied. Die Aktivitätsspitze lag im Beobachtungszeitraum im Monat September mit 31 Fällen.

Nach [46] zeigte sich von 2000 bis 2005 eine Häufung in den Monaten Jänner, Mai, Oktober und Dezember, während in den Monaten Februar, Juni und Juli eine geringere Fallzahl festgestellt werden konnte. Allerdings wurde in der Altersgruppe der unter 1-jährigen ein peak im August und September gefunden.

Im Rahmen einer chinesischen Studie [80], in von 2011 bis 2012 der 176 Kinder mit Husten von über 2 Wochen Dauer eingeschlossen und später serologische weiterführend untersucht wurden, fand sich ein Anstieg der Fälle im Frühling und Sommer, während weniger Krankheitsereignisse in Frühling und Winter beobachtet werden konnten.

Insgesamt scheint die Literatur wenig mit möglichen Häufungen nach Jahreszeiten zu befassen und eher mit vielleicht kritischeren Fragen nach Komorbiditäten, Inzidenz und Letalität.

## 4.4 Alter bei Hospitalisierung

Die Studie der Fälle an der Kinderklinik Graz zeigt, dass Knaben bei Hospitalisierung im Durchschnitt 4,08 Jahre (49 Monate) und Mädchen im Durchschnitt 3,21 (38,6 Monate) alt sind.

In einer chinesischen Studie [80] waren von 51 Kindern mit einer gesicherten Diagnose 90.2% unter 12 Monate und lediglich 9.8% über 12 Monate alt, wobei die Altersspitze bei dieser Untersuchung bei nur 4 Jahren lag. Der Altersgipfel der Pertussiserkrankung scheint mit zunehmendem Alter wieder zu steigen, jene über 65 scheinen gefährdeter zu sein als jene von 45-64 [54, 77].

In einer ähnlichen Studie aus 2007 von Wagner, Paulke-Korinek und Stanek et al. [46] wurden alle in Österreich aufgetretenen und laborgeprüften Fälle der Jahre 2000 bis 2005 verzeichnet. Von den 4395 Pertussisereignissen entfiel der Großteil auf Kinder unter 6 Monate, während mit der Zunahme des Lebensalters auch die Rate der Hospitalisierungen steigt, wie in Abbildung 15 gezeigt. Insgesamt ergibt sich eine bicephale Verteilung mit den höchsten Hospitalisierungsraten bei Kindern unter einem Jahr, welche beinahe jenem Wert der Altersgruppe 70-80 entspricht.

Da in der Grazer Kinderklinik durchgeführten Untersuchung naturgemäß keine Erwachsenen behandelt werden, kann über die Hospitalisierung älterer Menschen keine Aussage getroffen werden. Die Zahlen für die Kinder stellen sich aber sehr ähnlich dar. Diese Veränderung der Epidemiologi, besonders der Wechsel der typischen Erkrankungsgipfel, wird auch in einer anderen Studie von Güris et al in den Vereinigten Staaten beschrieben [47].

In einer Schweizer Studie, die von 1991 bis 2006 durchgeführt wurde, wird die eine Hospitalisierungsrate hingegen bei Kindern unter 6 Monaten mit 25% angegeben [54]. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 4992 Krankheitsfälle gemeldet, wobei die Inzidenz von 70 Fälle pro 100.000 Menschen im Jahr 1992 auf 40 Fälle im Jahr 2006 gesunken ist.

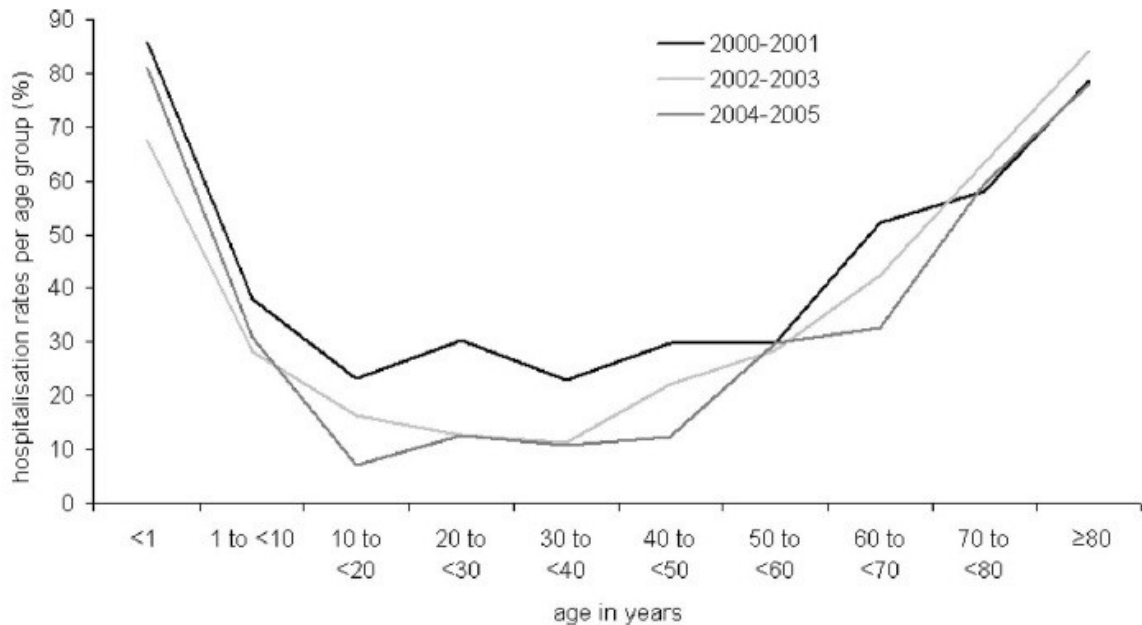


Abbildung 15. Verteilung und Anteil der hospitalisierten Fälle nach Alter.

Die gefährdetste Gruppe für Pertussis sind Kleinkinder, die nicht nur an einer sehr hohen *disease burden* leiden, sondern die höchste Inzidenz, Hospitalisierungsrate und Sterberate haben, wie Stein-Zamir et al. in ihrer Untersuchung 2001 bereits beschrieben haben [56]. Überhaupt ist diese Gruppe die berücksichtigenswerteste [67]. Allerdings gibt Heininger an, dass zwar eine Häufung an Fällen beobachtet würde, die genauen Raten von Hospitalisierungen aber nicht vereinfacht und verglichen werden können, da sie sehr variieren [68].

Die ersten drei Lebensmonate sind hier als besonders kritische Zeit zu sehen; in einer amerikanischen Studie wurden Hospitalisierungsraten von 86% und die höchste Mortalitätsrate in diesen 90 Tagen gefunden. 95% der Säuglinge, die künstlich beatmet werden mussten, waren in diesem Alter [57].

Überhaupt sind nach einer spanischen Studie von Moreno et al. [73] Kinder unter 6 Monaten besonders gefährdet, an einem schweren Verlauf von Pertussis zu leiden; besonders kritische Verläufe zeigen sich bei einer Kombination von Pertussis und einer RSV-Infektion. Aber auch bei Kindern, die an Asthma leiden, ist die Gefahr von Pertussis

einerseits und einem schwereren Verlauf andererseits groß, wie Capili et al. [78] herausfanden.

## 5. Schlussfolgerungen

In dieser retrospektiven Fallstudie konnten wir einen deutlichen Anstieg der Pertussishospitalisierungen an der Kinderklinik Graz zeigen. Die häufigsten Hospitalisierungen erfolgten in den Herbstmonaten September bis November und Jungen waren häufiger als Mädchen betroffen.

Somit konnten wir das „*pertussis resurgance* Phänomen“, das in der rezenten Fachliteratur der letzten Jahre stark diskutiert wurde und wird, auch in unserem Einzugsgebiet beobachten.

## 6. Literaturverzeichnis

- 1 World Health Organisation: WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2009 global summary – Austria (Updated Oct/2011). Online von: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/timeseries/TSincidenceByCountry.cfm?C=AUT](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/timeseries/TSincidenceByCountry.cfm?C=AUT) , [abgerufen am 1.2.2014]
- 2 Epidemiologisches Bulletin 2006. Empfehlung der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut zur Pertussis-Schutzimpfung [www.rki.de/clin\\_011/nn\\_226862/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/03\\_\\_06,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/03\\_06](http://www.rki.de/clin_011/nn_226862/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2006/03__06,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/03_06), [abgerufen am 2.2.2014]
- 3 Riffelmann, M; Littmann, M; Hellenbrand, W; Hülße, C; König, C H W v. Pertussis: Not Only a Disease of Childhood. *Dtsch Arztebl Int* 2008; 105(37): 623-8.
- 4 Bundesministerium für Gesundheit. Österreichischer Impfplan 2014. Evidenzbasierte Empfehlungen des nationalen Impfgremiums. Online von: [bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/9/4/CH1100/CMS1389365860013/impfplan2014.pdf](http://bmg.gv.at/cms/home/attachments/8/9/4/CH1100/CMS1389365860013/impfplan2014.pdf), [abgerufen am 4.2.2014]
- 5 Mattoo S., Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:326-82.
- 6 Hofman, F. (2011): Geschichte der Schutzimpfung. Aus: Impfen. Wissen was stimmt. Online von: [www.ecomed-medizin.de/sj/impfdialog/Pdf/ald/11411](http://www.ecomed-medizin.de/sj/impfdialog/Pdf/ald/11411) [abgerufen am 17.1.2014]
- 7 Spiess, H.; Heininger, U.; Jilg, W. (2012): Impfkompodium. Thieme: Stuttgart.
- 8 Eckart, W. (2013): Geschichte, Theorie und Ethik der Medizin. Springer: Heidelberg.
- 9 Reinhardt, D. (2007): Therapie der Krankheiten im Kindes und Jugendalter. Springer: Heidelberg.
- 10 Gortner, L.; Meyer, S.; Sitzmann, F-C. (2012): Pädiatrie. Thieme: Stuttgart.

- 11 Schlipkötter, U.; Wildner, M. (2006): Lehrbuch der Infektionsepidemiologie. Huber: Bern.
- 12 Meyer, C.; Reiter, S. Impfgegner und Impfskeptiker. Geschichte, Hintergründe, Thesen, Umgang. Bundesgesundheitsblt-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2004.47:1182-1188.
- 13 Gangarosa, E; Galazka A, Wolfe C. et al. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 351:356-361.
- 14 Cherry, JD; Heiniger, U. Pertussis and other Bordetella infections. In: Feigin; RD; Cherry JD; Kaplan SL, eds. Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders. 2009: 1683-1706.
- 15 Ellsäßer, G. Impfprävention im Kindes- und Jugendalter. Hindernisse und Beispiele wirksamer Maßnahmen im Land Brandenburg. Bundesgesundheitsblt-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 2004.47:1196-1203
- 16 Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies.
- 17 Zlamy, M.; Prelog, M., Zimmerhackl, L-B.: Pertussis – eine vergessene Erkrankung? Online von: <http://paediatric-neonatalogie.universimed.com/artikel/pertussis-eine-vergessene-erkrankung> [abgerufen am 16.2.2014]
- 18 Pertussis (Whooping Cough), Surveillance & Reporting. Trends. Online von: [www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html](http://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html), abgerufen am 7.2.2014.
- 19 Heininger, U.; Liese, J.; Riffelmann, M.; C-H. W v. K (2003): Pertussis bei Jugendlichen und Erwachsenen. Thieme: Stuttgart.
- 20 Jerry, J. (2012): Epidemic Pertussis in 2012 – The Resurgence of a Vaccine- Preventable Disease. *NEJM* 367:9:785-787.
- 21 Hörandl, F. (2011): Erwachsene häufig ungeschützt. Springer Medizin Impfen. Online von: [www.springermedizin.at/artikel/22252-erwachsene-haeufig-ungeschuetzt?printit=1](http://www.springermedizin.at/artikel/22252-erwachsene-haeufig-ungeschuetzt?printit=1) [abgerufen am 11.2.2014].

- 22 Kunze, M. et al. (o.D.): Pertussis: Konsensus Statement. Online von: [www.webducation.info/at/wp-content/uploads/downloads/Pertussis.pdf](http://www.webducation.info/at/wp-content/uploads/downloads/Pertussis.pdf) [abgerufen am 13.2.2014].
- 23 Lee, G. et al. (2004): Societal Costs and Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults. *CID* 2004;39; 1572-1580.
- 24 Bégué P, Baron S, Grimpel E. Epidémiologie de la coqueluche en Europe en 1995. *Med Mal Infect.* 1995;25(Suppl. 1):1263–1267.
- 25 Mims, C.; Dockrell, H.; Goering, R. et al. (2006) Medizinische Mikrobiologie mit Virologie und Immunologie. Urban & Fischer: München.
- 26 Koletzko, B. (2012): Kinder- und Jugendmedizin. Springer: München.
- 27 Pertussis. Robert-Koch-Institut Ratgeber für Ärzte. Online von: [www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_Pertussis.html](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Pertussis.html), abgerufen am 5.2.2014.
- 28 Finger, H.; C-H. W v. K. Bordetella. In: Baron, S. (Hrsg.) Medical Microbiology. 4th edition. Galveston: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996. Online von: [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7813/?report=printable](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7813/?report=printable) [abgerufen am 2.2.2014].
- 29 Bordetella pertussis in Gramfärbung. 1979. Copyright: Public Health Image Library des Center for Diseases Control and Prevention. Online von: <http://phil.cdc.gov/phil/details.asp?pid=2121>, abgerufen am 16.2.2014.
- 30 Kerbl, R., et al. (2011): Checkliste Pädiatrie. Thieme: Stuttgart.
- 31 Bordetella pertussis. Laborärztliche Arbeitsgemeinschaft für Diagnostik und Rationalisierung e.V. Online von: [www.ladr.de/beratung/infektiologie/erreger\\_a-z/bordetellen](http://www.ladr.de/beratung/infektiologie/erreger_a-z/bordetellen), abgerufen am 9.2.2014.
- 32 Bart, S; Stetler HC; Preblud SR et al. Fetal risk associated with rubella vaccine: an update. *Re Infect Dis* 1985; 7:95-102.

- 33 Bar-Oz, B.; Levichek Z.; Moretti M. Et al. Pregnancy outcome following rubella vaccination: a prospective controlled study. *Am J Med Genet A* 2004; 130:52-54
- 34 Bundesministerium für Gesundheit und Frauen (2006): Österreichischer Infektionskrankheitenbericht. Online von: [www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Uebertragbare\\_Krankheiten/Epidemiologie/Oesterreichischer\\_Infektionskrankheitenbericht\\_2006](http://www.bmg.gv.at/home/Schwerpunkte/Krankheiten/Uebertragbare_Krankheiten/Epidemiologie/Oesterreichischer_Infektionskrankheitenbericht_2006) [abgerufen am 15.2.2014]
- 35 Clark, T.; Nancy, M., Hadler, S. Pertussis control: time for something new? Center for Disease Control and Prevention, Division of Bacterial Diseases.
- 36 Skoff, T.H. et al. (2012) Early impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 166, 344–349.
- 37 Greenberg, D.P. et al. (2009) Epidemiology of pertussis and Haemophilus influenzae type b disease in Canada with exclusive use of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus- Haemophilus influenzae type b pediatric combination vaccine and an adolescent-adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine: implications for disease prevention in the United States. *Pediatr. Infect. Dis.* 28, 521–528.
- 38 Quinn, H.E. and McIntyre, P.B. (2011) The impact of adolescent pertussis immunization, 2004–2009: lessons from Australia. *Bull. World Health Organ.* 89, 666–674.
- 39 Aoyama T, Takeuchi Y, Goto A, Iwai H, Murase Y, Iwata T. Pertussis in adults. *Am J Dis Child.* 1992;146:163–166. 40 Mink CA, Sirota NM, Nugent S. Outbreak of pertussis in a fully immunized adolescent and adult population. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1994;148:153–157.
- 41 Deeks S, De Serres G, Boulianne N, et al. Failure of physicians to consider the diagnosis of pertussis in children. *Clin Infect Dis.* 1999; 28:840–846.
- 42 Sotomayor J, Weiner LB, McMillan JA. Inaccurate diagnosis in infants with pertussis: an eight-year experience. *Am J Dis Child.* 1985;139: 724–727.
- 43 Campins-Martí M, Cheng HK, Forsyth K, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. *Vaccine.* 2001;20:641– 646.

- 44 Cherry JD, Heininger U. Pertussis. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia, PA: W. B. Saunders; 2003.
- 45 Cherry, JD; Grimpel, E.; Guiso, N. et al. Defining Pertussis Epidemiology. Clinical, Microbiologic and Serologic Perspectives. *Ped Inf dis Journal* 24(5):25-34.
- 46 Rendi-Wagner, P., Paulke-Korinek, M., Stanek, G., Khanakah, G., Kollaritsch, H. Impact of a Pertussis Booster Vaccination Program in Adolescents and Adults on the Epidemiology of Pertussis in Austria. *Ped Inf dis Journal* 26(9):806-810.
- 47 Güris, D., Strebel P., Bardenheier, B. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Inf Dis* 1999;28:1230-1247.
- 48 Rendi-Wagner, P., Kundi, M., Miklasek A., Vecsei A., Fruhwirth M., Kollaritsch H. Hospital based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine. *Vaccine* 2006;24:5960-5965.
- 49 Celentano L., Massari M., Paramatto D., Salmaso S., Tozzi A. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:761-765.
- 50 Carlsson, R., Trollfors B. Control of Pertussis – lessons learnt from a 10 year surveillance programme in Sweden. *Vaccine* 2009;27:5709-5718.
- 51 Fabiánová K., Benes, c. Kríz, B. A steady rise in incidence of pertussis since nienties n the the Czech Republic. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 2010;59:25-33.
- 52 Anderson, R., May, R. Modern vaccines. Immunisation and herd immunity. *The Lancet* 1990;335:641-645.
- 53 Wendelboe A., van Rie, A., Salmaso S., Englund, J. Duration of Immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:58-61.
- 54 Wymann, M., Richard, J., Vidondo, B., Heininger, U. Prospective pertussis surveillance in Switzerland 1991 – 2006. *Vaccine* 2011;29:2058-2065.

- 55 Heininger, U. Pertussis: an old disease that is still with us. *Curr Opin Infec Dis J* 2001;14:329-335.
- 56 Stein-Zamir, C., Shoob, H., Abramson, N., Zentner, G. The impact of additional pertussis vaccine doses on diseases incidence in children and infants. *Vaccine* 2001;29:207-211.
- 57 Cortese, M., Baughman, Al, Zhang, R. Srivastava P., Wallace, G. Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. *Paediatrics* 2008;121(3):484-492.
- 58 Murphy, T., Slade, B. Broder K., Kretsinger, K., Tiwari T., Joyce, P et al. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Centres for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of Pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and heir infants; recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep* 2008;57(May)1-51.
- 59 Bamberger, E., Sruogo, I. What is new in pertussis? *Eur J Pediatr* 2008;167(2):133-139.
- 60 Heininger, U. Update on pertussis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8(2):163-167.
- 61 Long, S. Bad news for neonatal pertussis vaccination. The Editor's perspective. *J Pediatr* 2010;156(4)A2.
- 62 Gentile, A, Bhuta, Z., Bravo, L.,, Samy, A., Garcia D. Et al. Pediatric disease burden and vaccination recommendations: understanding local differences. *International Journal of Infectious Diseases* 2010;14:649-658.
- 63 Jefferson, T., Rudin, M., Dipietranton, C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines i children. *Vaccine* 2003;21:2003-20014.
- 64 Mooi, F., He, Q., Guiso, N. 2007. Phylogeny, evolution and epidemiology of Bordetellae. In: Locht, C. (Ed.), *Bordetellae Molecular Microbiology*. Horizon Bioscience, United Kindom, 17-45.
- 65 Still, G. (1931): *The History of Paediatrics*. Oxford University Press: London.

- 66 Tozzi, A., Pandolfi, E., Celentano, L., Massari, M., Salmaso, S., Atti, M. Comparison of pertussis surveillance systems in Europe. *Vaccine* 2007; 25:291-297.
- 67 Gabutti, G., Rota, M., Bonato, B. Et al. Hospitalizations for pertussis in Italy, 1999-2009: analysis of the hospital discharge database. *Eur J Pediatr* 2012;171:1651-1655.
- 68 Heininger, U. Weibel, D., Richard, J. Prospective Nationwide Surveillance of Hospitalizations due to Pertussis in children, 2006-2010. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:147-151.
- 69 Zepp, F., Heininger, U., Mertsola, J. et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis*. 2011;11:557-570.
- 70 Skworonski, D., Janjua N., Tsafack E. Et al. Number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Inf Dis*. 2012;54:318-327.
- 71 O'Brien, J., Caro, J. Hospitalizations for pertussis: profiles and case costs by age. *BMC Infect Dis* 2005;5:57.
- 72 Lee, L., Pichiero, M. Costs of illness due to Bordetella pertussis in families. *Arch Fam Med* 2000;9:989-996.
- 73 Moreno L, Montanaro P, Bujedo E, Cámara J, Abilar C, Terzoni M, Romano M, Marqués I, Quiroga D, Orecchini A, Jacome J, Ferrero F. Pertussis predictors in hospitalized infants with acute lower respiratory tract infection. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2013;70(2):63-9
- 74 Solano R, Gómez-Barroso D, Simón F, Lafuente S, Simón P, Rius C, Gorrindo P, Toledo D, Caylà JA. Retrospective space-time cluster analysis of whooping cough, re-emergence in Barcelona, Spain, 2000-2011. *Geospat Health*. 2014 May;8(2):455-61.
- 75 Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, Meert KL, Newth CJ, Berg RA, Heidemann S, Harrison R, Pollack M, Dalton H, Harvill E, Karanikas A, Liu T, Burr JS, Doctor A, Dean JM, Jenkins TL, Nicholson CE; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN). Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 May;14(4):356-65

- 76 Baratin D, Del Signore C, Thierry J, Caulin E, Vanhems P. Evaluation of adult dTPaP vaccination coverage in France: experience in Lyon city, 2010-2011. *BMC Public Health*. 2012 Nov 1;12:940.
- 77 Liu BC, McIntyre P, Kaldor JM, Quinn HE, Ridda I, Banks E. Pertussis in older adults: prospective study of risk factors and morbidity. *Clin Infect Dis*. 2012 Dec;55(11):1450-6.
- 78 Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, Fink L, Boyce T, Lahr B, Juhn YJ. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Apr;129(4):957-63
- 79 Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, Murphy TV. Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar;28(3):194-8.
80. Mi R, Fu J, Wang XY, Kang LM, Li L, Xu FS, Cui XD. Clinical research of *Bordetella pertussis* infection in infants with prolonged cough. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2013 Jun 11;93(22):1721-5.
- 81 Clarke MF, Rasiah K, Copland J, Watson M, Koehler AP, Dowling K, Marshall HS. The pertussis epidemic: informing strategies for prevention of severe disease. *Epidemiol Infect*. 2013 Mar;141(3):463-71

## 7. Poster der Studienergebnisse (ÖGKJ 2013)



Medizinische Universität Graz

### Pertussisinfectionen an der Kinderklinik Graz 2001-2013

J. Wenninger, B. Resch,

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Graz, Österreich

<p><b>Hintergrund:</b> dem bisherigen Höchstwerte 1982. In österreichischen Impflplan wird die 6-fache Pertussisimpfung (PEA) empfohlen. Die nach dem 2+1 Schema im 3., 5. und 12/14. Lebensmonat verabreicht und als DTP im Schulkindalter aufgetrischt. Die Grundimmunisierung erfolgt im Säuglingsalter 2+1 Schema 0/2 Monate. Danach Auffrischung im Schulalter und alle 10a folgend. Der bisherige Rekordwert an Pertussisinfectionen 2010 (WHO Austria, 2009, Update 2011),</p>	<p>der einige Jahre vor der Impfpflichtung lag, obwohl die Impfrate seit der ausschließlichen Verwendung des nebenwirkungsarmen azellulären Kombinationsimpfstoffes (1999) im Vergleich zu den Ganzkeimvakzinen gestiegen ist. Neben der Zunahme der Pertussisinfektionen bei Erwachsenen sind besonders die gestiegene Anzahl bei Kindern relevant, da Apnoe, sekundären Infektionen (v.a. Pneumonien) und ARDS die Folge sein können.</p>	<p><b>Methodik:</b> Aus MEDOCS wurden alle nach A37.0, A37.1 und A37.8 ICD10-elektronisch codierte Fälle erfasst. Die Auswertung berücksichtigte neben der Abfrage perinataler Daten nach Datum der Hospitalisierung (Monat/Jahr), ihrer Dauer auch die Verteilung nach Geschlecht, in Folge werden noch weitere Daten zu PICU-Aufenthalt, LRI-Score, Sozialanamnese erhoben und ausgewertet.</p>
---	---	---

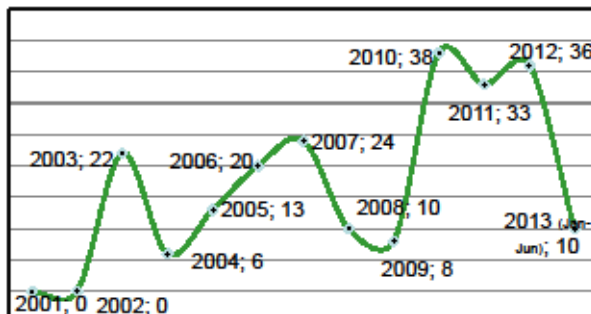


Abb. 1: Absolutzahlen der hospitalisierten Kinder (0-18a) von 2001 bis 1. HJ 2013.

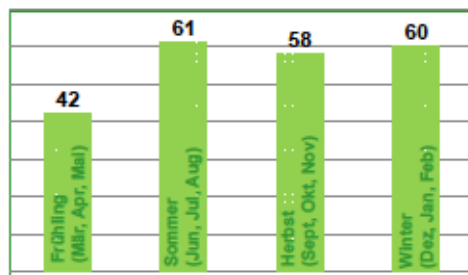


Abb. 2: Absolutzahl der hospitalisierten Kinder (0-18a) von 2001 bis 1. HJ 2013 nach Jahreszeit.

**Ergebnisse:** Im Untersuchungszeitraum zeigte sich ein starker Anstieg der hospitalisierten Kinder mit einem deutlichen Peak in den Jahren 2010 (38), 2011 (33) und 2012 (36). Die bisherigen Zahlen zu 2013 von Jan-Jun zeigen eine starke Abnahme der stationär behandelten Kinder (10). Die Auswertung nach der Jahreszeit ergibt eine annähernd gleich verteilte Fallzahl von Juni bis Februar, während von März bis Mai die Hospitalisierung um rund 30% niedriger liegt. Wird das Alter der Kinder bei Hospitalisierung betrachtet, so liegt es im Durchschnitt bei Knaben und Mädchen gemeinsam bei 3,25 Jahren, bei Knaben bei 3,88 und Mädchen 2,77. Im Beobachtungszeitraum wurden 120 Knaben und 92 Mädchen stationär behandelt.

**Schlussfolgerungen:** In den letzten 12 Jahren zeigt sich insgesamt ein starker Anstieg der Zahl der hospitalisierten Kinder, wobei dieser Trend nicht linear verläuft, sondern Schwankungen auftreten. Diese lassen sich mit einer generellen Impfabnahme innerhalb der Bevölkerung Verbindung setzen, hier wäre eine weitere Analyse von Interesse. Das Auftreten kann entgegen häufiger Vermutungen weder mit kalter noch warmer Jahreszeit in Verbindung gebracht werden. Während im Untersuchungszeitraum rund 30% mehr Knaben stationär behandelt werden mussten, waren die Mädchen im Durchschnitt ein Jahr jünger. Hier wäre eine weiterführende Untersuchung und Erhebung nach Impfstatus und Immunität angezeigt.