

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. Christian P. Speer, FRCPE

**Inzidenz und Schweregrad von *Bordetella pertussis*
Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen
in Bayern 2007-2008**

-

**Eine ICD-10 basierte Untersuchung aus 27 bayerischen
Kinderkliniken**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Magdalena Donner
aus Würzburg
Würzburg, September 2012



Referent: Prof. Dr. Johannes Liese, MSc

Koreferent: Prof. Dr. Alexandra Schubert-Unkmeir

Mitbetreuung: Dr. rer. nat. Andrea Streng

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Teile der Ergebnisse wurden als Poster bei der 2. Nationalen Impfkonzferenz in Stuttgart 2011 und bei der 107. Jahrestagung der DGKJ in Bielefeld 2011 vorgestellt.

Tag der mündlichen Prüfung:

21.11.2013

Die Promovendin ist Zahnärztin.

Meinem geliebten Vater

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
2	STUDIENZIELE	14
2.1	Hauptziel.....	14
2.2	Nebenziele.....	14
2.2.1	Untersuchung des Patientenkollektivs nach demographischen Fragestellungen .	14
2.2.2	Erfassung der Schweregrade der gemeldeten Pertussisfälle	14
2.2.3	Entschlüsselung aller ICD-10-Primär- und –Sekundärkodierungen zur Identifizierung.....	15
3	MATERIAL UND METHODIK.....	16
3.1	Datenerhebung	16
3.2	Studienpopulation	17
3.3	Falldefinition für Pertussishospitalisation	17
3.3.1	Einschlusskriterien.....	17
3.3.2	Definition der Komplikationen	18
3.3.3	Respiratorische Komplikationen	18
3.3.3.1	Nicht-infektiologische Komplikationen	18
3.3.3.1.1	Apnoe.....	18
3.3.3.1.2	Störungen der Atmung.....	19
3.3.3.1.3	Respiratorische Insuffizienz.....	19
3.3.3.2	Infektiologische Komplikationen/Pneumonien	20
3.3.4	Andere Komplikationen.....	20
3.3.4.1	Kardio-respiratorische Komplikationen	20
3.3.4.2	Dehydratation	20
3.3.4.3	Krampfanfälle	21
3.3.5	Definition der Intensivcodierungen	21
3.4	Datenauswertung und Statistik	22
3.5	Datenschutz/Ethikkommission	24

4	ERGEBNISSE	25
4.1	Beteiligung der Kliniken und Verteilung der Fälle auf die einzelnen Kliniken	25
4.2	Studienpopulation der hospitalisierten Pertussispatienten	27
4.3	Saisonale Verteilung	28
4.4	Soziodemographische und klinische Basischarakteristika	29
4.4.1	Altersverteilung	29
4.4.2	Geschlechtsabhängige Unterschiede	30
4.4.3	Hospitalisationsdauer	31
4.5	Symptome	33
4.6	Diagnosen und Komplikationen	33
4.6.1	Primär- und Sekundärdiagnosen	33
4.6.1.1	Primärdiagnosen	33
4.6.1.2	Sekundärdiagnosen	34
4.6.2	Zuordnung der ICD-10-Diagnosen zu klinische Diagnosegruppen	35
4.6.3	Hauptkomplikationen und ihre Verteilung nach Altersgruppen	37
4.6.4	Respiratorische Komplikationen	38
4.6.5	Charakteristika der Intensivpatienten	40
4.7	Vorbestehende Grunderkrankungen	42
4.8	Vergleich von Patienten mit unterschiedlicher ICD-10-Pertussiscodierung	45
4.8.1	Patienten mit ICD-10-Diagnose Keuchhusten durch <i>Bordetella pertussis</i> (A37.0) und Keuchhusten, nicht näher bezeichnet (A37.9)	45
4.8.2	Patienten mit ICD-10-Diagnose Keuchhusten durch <i>Bordetella parapertussis</i> (A37.1) und Keuchhusten durch sonstige Bordetella Spezies (A37.8)	46
4.9	Inzidenzschätzungen zu Pertussishospitalisationen in Bayern	48
4.9.1	Inzidenz von Pertussishospitalisationen in Bayern	48
4.9.2	Vergleich der ICD-10-Daten mit Krankenhausdiagnosestatistik	50
4.9.3	Bezug der Fallzahlen der einzelnen Regierungsbezirke zur Impfquote	52
5	DISKUSSION	54
5.1	Altersverteilung der hospitalisierten Pertussispatienten	54
5.2	Darstellung und Altersabhängigkeit der Komplikationen	55

5.3	Inzidenzen für Pertussishospitalisationen bezogen auf Altersgruppen	61
5.4	Betrachtung der Hauptrisikogruppe der unter zwei Monate alten Säuglinge und mögliche Präventionsstrategien für diese Altersgruppe	64
5.5	Methodenkritik.....	67
6	ZUSAMMENFASSUNG	75
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	79
8	ANHANG	92
9	DANKSAGUNG	

Abkürzungsverzeichnis

CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DRG	Diagnosis Related Groups
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
EU/ml	ELISA-Units pro Milliliter Serum
EUVAC-NET	European surveillance network for vaccine-preventable diseases
FHA	Filamentöses Hämagglutinin
ICD	International Classification of Diseases, Internationale Klassifikation der Krankheiten
InEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerasekettenreaktion
PJ	Personenjahre
PT	Pertussis Toxin
RKI	Robert Koch Institut
RSV	Human respiratory syncytial virus, Humanes Respiratorisches Synzytial-Virus
SIDS	Sudden Infant Death Syndrom, Plötzlicher Kindstod
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STIKO	Ständige Impfkommission des Robert- Koch-Instituts
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Die Geschichte des Keuchhustens, Pertussis, reicht bis ins 15. Jahrhundert zurück. Nils Rosen von Rosenstein weist bereits 1766 darauf hin, dass die Krankheit erstmalig 1414 in Frankreich auftrat, wo auch 1578 die erste Pertussisepidemie beobachtet wurde (Mooi et al. 2009). Lapin stützt sich 1943 auf diese Aussage und stellt fest, dass Pertussis 1540 in Moulton`s The Mirror of Health das erste Mal erwähnt wurde. 1679 gibt Sydenham der Krankheit den Namen Keuchhusten (Mattoo et al. 2005). Der Erreger *Bordetella pertussis* konnte 1906 erstmalig isoliert werden (Cherry 2009).

Pertussis ist eine hochansteckende Krankheit des oberen Respirationstraktes, die meist durch das Bakterium *Bordetella pertussis*, seltener durch *Bordetella parapertussis*, verursacht wird (De Greeff et al. 2009). *Bordetella pertussis* ist ein gram-negatives, bekapseltes, aerobes Stäbchenbakterium, das mittels zahlreicher Toxine und Oberflächenproteine die Abwehr der Körperzellen überwindet. Eine Pertussisinfektion ist die Folge der Besiedelung und schnellen Vermehrung des Bakteriums auf den mukösen Membranen des Respirationstraktes (Versteegh 2005). Des Weiteren ist *Bordetella pertussis* ein explizit menschliches Pathogen, von welchem keine tierischen oder ökologischen Reservoirs bekannt sind (Mattoo et al. 2005, Wood et al. 2008). Zu den bedeutsamsten Pathogenitätsfaktoren des Bakteriums gehören die Toxine Pertussis Toxin (PT), Adenylatcyclase Toxin, dermonekrotisches oder hitzelabiles Toxin, tracheales Zytotoxin und Lipopolysaccharide, sowie die Adhäsionsfaktoren filamentöses Hämagglutinin (FHA), Pertactin, Bordetella resistance to killing factor (Brka), Virulence-activated gene 8 (Vag8), trachealer Kolonisationsfaktor und Fimbrien. Pertussis Toxin ist ein klassisches A-B-Toxin, das sich in eine kleinere A-Untereinheit, die das eigentliche Toxin verkörpert und eine größere B-Untereinheit, welche die Adhäsionsfaktoren darstellt, untergliedern lässt. Dieses Toxin verursacht eine Leuko- und Lymphozytose, aber nicht, wie früher angenommen, den eigentlichen Husten. Der Verlauf von *Bordetella pertussis* Erkrankungen ist aufgrund des Vorhandenseins von Pertussis Toxin schwerwiegender als von solchen Infektionen, die durch *Bordetella parapertussis* ausgelöst werden. Das

hitzelabile Toxin und das tracheale Zytotoxin tragen durch Schädigung der zilientragenden epithelialen Zellen des Respirationstraktes zum Fortschreiten des Krankheitsprozesses ebenso bei, wie das Adenylatzyklase Toxin. Dieses sorgt dafür, dass die neutrophilen Granulozyten außer Kraft gesetzt werden. Von der Existenz eines bisher unbekanntes Toxins kann ausgegangen werden, da der Husten nach Erholung des respiratorischen Epithels weiterhin anhält. Lipopolysaccharide sind ein universaler Bestandteil gram-negativer Bakterien und des Ganzkeim-Pertussisimpfstoffes (Cherry 2009, Heininger 2010).

Der labordiagnostische Nachweis des Pertussiserregers kann mittels unterschiedlicher Methoden erfolgen, die sich in Spezifität und Sensitivität deutlich unterscheiden. Als Goldstandard der Pertussisdiagnostik gilt der direkte Erregernachweis mittels kultureller Anzucht von nasopharyngealen Sekreten oder eines posterioren nasopharyngealen Abstriches. Fehlerquellen dieser Nachweismethode sind zum einen die Gefahr der Kontamination der Probe während Entnahme und Transport, zum anderen stellt der Zeitpunkt der Probeentnahme den limitierenden Faktor dieser Nachweismethode dar. Erfolgt der kulturelle Test erst nach dem frühen Stadium catarrhale, so ist die Wahrscheinlichkeit eines falschnegativen Ergebnisses hoch (Bamberger et al. 2008). Das bedeutet, dass die Sensitivität der Kultur, vor allem bei Jugendlichen und Erwachsenen, die meist erst bei fortgeschrittenem Krankheitsverlauf ärztlich vorstellig werden und bereits eine Antibiotikatherapie erhalten haben oder im Vorfeld immunisiert wurden, bei nur 1-30% liegt (Singh et al. 2006). Eine Probeentnahme im Stadium catarrhale und im frühen Stadium convulsivum bei Säuglingen und antibiotisch nicht vorbehandelten oder geimpften Kindern erreicht eine Spezifität von höchstens 60-70% (Handbuch der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie 2009).

Die zweite Möglichkeit des Erregernachweises stellt die Polymerasekettenreaktion (PCR) dar, die auch bei Patienten mit dreiwöchiger Hustensymptomatik oder bereits begonnener Antibiotikatherapie eine deutlich höhere Sensitivität bietet als die kulturelle Anzucht. Falschnegative Ergebnisse der PCR können durch unsachgemäße Probenentnahme, Verunreinigung der Probe oder, bei weit spezifischeren Primern, durch *Bordetella parapertussis* als

Erreger des Keuch Hustens hervorgerufen werden. Falschpositive Resultate können hingegen durch Vorhandensein des Bakteriums *Bordetella holmesii* im oberen Respirationstrakt verursacht werden (Wood et al. 2008).

Des Weiteren steht die serologische Diagnostik zur Verfügung. Mittels Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) als Mittel der Wahl können Antikörper gegen verschiedene Pertussisantigene, die nach natürlicher Infektion im Serum vorkommen, bestimmt werden. So ist beispielsweise ein Anstieg der Anti-PT IgG- und Anti-FHA IgA-Antikörperkonzentration in über 90% der Pertussiserkrankungen messbar (Wood et al. 2008). Da Antikörper gegen FHA nicht *Bordetella pertussis* spezifisch sind, gilt die größte Sensitivität dem Titeranstieg von Anti-PT-IgG- und IgA-Antikörpern um das Zweifache zwischen den Seren, die während der akuten und der Konvaleszenzphase entnommen werden (Bamberger et al. 2008). Im Klinikalltag ist heutzutage die „single sample serology“, also die einmalige Blutabnahme bei einem Pertussisverdacht, meist Mittel der Wahl. Ein Patient gilt bei dieser Nachweismethode dann als seropositiv, wenn der cut-off, also die Toleranzgrenze, einen Wert von 40 EU/ml Anti-PT-IgG zusammen mit 50 EU/ml IgA-Anti-FHA erreicht (Guiso et al. 2011). Versteegh et al. bewerten einen Anti-PT-IgG cut-off von 100 EU/ml als zuverlässigen Pertussisnachweis in allen Altersgruppen (Versteegh et al. 2005).

Die Serologie ist vor allem bei älteren Patienten ein wichtiges diagnostisches Werkzeug, da bei diesem Personenkreis die Diagnose Pertussis häufig zu spät gestellt wird und somit sowohl die PCR, als auch der kulturelle Nachweis meist negativ ausfallen (Wood et al. 2008). Fraglich ist der Nutzen der Serologie bei Säuglingen, die jünger als drei Monate sind, da diese bei positivem kulturellen Ergebnis meist noch keinen messbaren Antikörperanstieg aufweisen (Bamberger et al. 2008). Sensitivität und Spezifität der ELISA-Testverfahren variieren zwischen 57 und 100%.

Die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) haben die Empfehlung gegeben, den kulturellen Nachweis und die PCR in den ersten vier Wochen nach Beginn der Krankheitssymptomatik oder einem drei Wochen

andauernden Husten anzuwenden. Nach drei- bis vierwöchigem Husten werden die PCR und die Serologie, nach mehr als vierwöchigem Husten ausschließlich die Serologie angeraten (Singh et al. 2006).

Die CDC definieren Pertussis klinisch als eine länger als 14 Tage anhaltende Hustenerkrankung mit mindestens einem der folgenden Zusatzsymptome: Paroxysmus oder Hustenanfälle, inspiratorischer Stridor oder posttussives Erbrechen. Die Pertussisfälle werden in zwei Gruppen unterteilt: die erste Gruppe stellt die mutmaßlichen Fälle dar, das heißt solche Patienten, die rein aufgrund ihrer klinischen Symptomatik als Pertussispatienten bestimmt werden. Ein Erregernachweis wurde weder im Labor durchgeführt, noch besteht eine epidemiologische Verbindung zu einem labordiagnostisch bestätigten Fall. Als zweite Gruppe ist die der bestätigten Krankheitsfälle zu nennen, das heißt Patienten, die eine akute Hustenerkrankung, egal welcher Dauer, aufweisen, und einen labordiagnostischen Nachweis vorliegen haben. Als bestätigt gilt eine Keuchhusteninfektion auch dann, wenn eine klinische Falldefinition zusammen mit einem positiven PCR-Resultat oder der gleichzeitigen Bescheinigung eines epidemiologischen Zusammenhangs mit einem labordiagnostisch nachgewiesenen Pertussisfall zur Verfügung steht (Guinto-Ocampo et al. 2008).

Die klinische Falldefinition des Robert Koch-Instituts (RKI) ist ähnlich und fügt dem klinischen Bild des Keuchhustens als weiteres Zusatzsymptom die Existenz einer Apnoe, vor allem bei Säuglingen, hinzu. Des Weiteren wird eine Pertussiserkrankung schon bei alleinigem Vorhandensein eines länger als 14 Tage andauernden Hustens als klinisch auffällig gewertet. Der labordiagnostische Nachweis kann mittels der schon oben genannten drei Methoden erfolgen: zur Verfügung stehen der direkte Erregernachweis durch Erregerisolierung, das heißt kulturelle Anzucht, oder durch PCR. Die dritte Möglichkeit der labordiagnostischen Bestätigung eines Pertussisfalles stellt der indirekte serologische Nachweis dar. Ein einmalig erhöhter IgG-Antikörper Nachweis von IgG-anti-PT ≥ 100 ELISA-Units/mL (EU/mL) oder ein deutlich abweichender Wert der Antikörper IgG oder IgA zwischen zwei temporär unterschiedlich entnommenen Proben beweisen laut RKI eine Keuchhusteninfektion labordiagnostisch. Dies ist nur dann als valide anzusehen, wenn in den

vorherigen drei Jahren keine Pertussis-Impfung vorgenommen wurde (Riffelmann et al. 2008, Robert Koch-Institut 2009).

Routinemäßig wurde die Keuchhustenimpfung in Deutschland bereits in den späten 1940ern eingeführt (Haberling et al. 2009). Die Situation im früher geteilten Deutschland gestaltete sich folgendermaßen: in der ehemaligen DDR war die Pertussisimpfung seit 1964 obligat, in den 1980ern sollte jedes Kind fünf Impfdosen mit einem Ganzkeimimpfstoff im Alter von zwei, drei und sechs Monaten, sowie mit drei und sechs Jahren erhalten. Im damaligen Westdeutschland wurde die Keuchhustenimpfung mit einem Ganzkeimimpfstoff von 1969 bis 1974 empfohlen, von 1974 bis 1991 verwarf die Ständige Impfkommission (STIKO) aufgrund möglicher Impfschäden diese Forderung wieder und sah sie nur für Hochrisikokinder unter zwei Jahren als erforderlich an (Hellenbrand et al. 2009). Die Konsequenz hieraus war, dass die Pertussisinzidenz in der ehemaligen DDR mit 1-2/100.000 signifikant niedriger war als die im früheren Westdeutschland mit 180/100.000 (Finger et al. 1991). Nach der Wiedervereinigung Deutschlands empfahl die STIKO ab 1991 zur Grundimmunisierung drei Impfdosen im Alter von zwei, drei und vier Monaten und die erste Auffrischimpfung im Alter von elf bis 14 Monaten (STIKO 1991). Ab dem Jahr 2000 empfahl die STIKO eine dritte Boosterimpfung im Alter von neun bis 17 Jahren (STIKO Epidemiologisches Bulletin 2000). Seit 2003 wird Personen, die in Pädiatrien oder Gemeinschaftseinrichtungen für Kinder im Vorschulalter und in Kinderheimen tätig sind, eine Pertussisauffrischimpfung nahegelegt. 2004 erfolgte die gleiche Empfehlung für Erwachsene, die in engem Kontakt zu Neugeborenen stehen, Eltern oder Tagesmütter, sowie für Frauen mit Kinderwunsch (STIKO Epidemiologisches Bulletin 2004, Riffelmann et al. 2008, Hellenbrand et al. 2009). Als Vorbild für die im Januar 2006 empfohlene Vorschulimpfung diente Sachsen. Dies war das einzige deutsche Bundesland, das keine ansteigende Pertussisinzidenz im Schulalter zu verzeichnen hatte und bereits seit 1998 eine solche Vorschulimpfung empfahl (Sin et al. 2009). Das Entstehen eines neuen Bewusstseins für die Erkrankung Keuchhusten und die Verfügbarkeit besser verträglicher azellulärer Pertussisimpfstoffe hatte in der Bevölkerung zur Konsequenz, dass die Impfquote bundesweit von 1998 bis

2007 von 62,1% auf 93,3%, 2008 sogar bis auf 94% anstieg (Robert Koch-Institut 2010). Diese Zahlen zeigen den Wandel Deutschlands von einer vorwiegend ungeimpften Population zu einer Bevölkerung mit hoher Durchimpfungsrate innerhalb einer 10-jährigen Zeitspanne (Liese et al. 2003).

Die aktuelle Impfpfempfehlung der STIKO des Robert Koch-Instituts 2010 lautet: die Erlangung des primären Impfschutzes erfolgt durch Impfungen im zweiten, dritten, vierten und elften bis 14 Monat (STIKO Epidemiologisches Bulletin 2010). Aufgrund des Nachlassens des Impfschutzes etwa fünf bis zehn Jahre nach den Primärimpfungen (Sin et al. 2009) und der Erkenntnis, dass eine bereits durchgemachte *Bordetella pertussis* Infektion nur dreieinhalb bis zwölf Jahre Schutz vor einer erneuten Reinfektion bietet (Riffelmann et al. 2008), empfiehlt die STIKO seit 2010 in ihren Leitlinien Boosterimpfdosen mit fünf bis sechs, neun bis elf und zwölf bis 17 Jahren. Zusätzlich ist zunächst eine Impfung für alle Erwachsenen ab dem 18. Lebensjahr vorgesehen, die in den letzten 10 Jahren keine Impfung erhalten haben. Darüber hinaus sollen auch alle erwachsenen Kontaktpersonen von Neugeborenen über einen Pertussisimpfschutz verfügen, bzw. eine Boosterimpfung erhalten (sogenannte „Kokonstrategie“) (STIKO Epidemiologisches Bulletin 2010).

Da kein Einzelimpfstoff gegen Keuchhusten verfügbar ist, werden azelluläre Kombinationsimpfstoffe gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (Tdap oder DTaP bzw. vor Beginn der 1990er die Ganzkeimkombinationsimpfstoffe Tdp oder DTP) oder noch zusätzlich gegen Poliomyelitis (Tdap-IPV oder DTaP-IPV bzw. Tdp-IPV oder DTP-IPV) verwendet (Riffelmann et al. 2008). Tdap unterscheidet sich als eigentliche Impfstoffrezeptur für Jugendliche und Erwachsene dadurch von DTaP (DTaP stellt das Kombinationspräparat für Kinder dar), dass es einen geringeren Gehalt an Pertussis- und Diphtherie-Toxoid hat. Dadurch provoziert es, auch schon bei Kindern ab dem vierten Lebensjahr, vor allem weniger Nebenwirkungen wie Rötungen und Schwellungen an der Einstichstelle, bei gleichzeitig nur geringfügig schwächerem Aufbau einer Immunabwehr gegen Pertussis. In Deutschland wird Tdap deshalb seit 2006 ab der Vorschulimpfung mit fünf bis sechs Jahren empfohlen (Forsyth et al. 2007).

Deutschland war 1995 nach Japan das zweite Land, das azelluläre Pertussis-Kombinationsimpfstoffe zur Grundimmunisierung einführte (Juretzko et al. 2002). Zuvor erhielten Kinder Erst- und Boosterimpfungen mit einem Pertussisganzkeimimpfstoff (Sin et al. 2009). 1933 wurde die Pertussisimpfung mit Ganzkeimimpfstoff (DTP) erstmalig mit der Erzeugung neurologischer Sensationen wie Krampfanfällen und Enzephalopathien in Verbindung gebracht (Madsen 1933). Mehrere Folgestudien belegten, dass die Impfung mit dem Ganzkeimimpfstoff mit einem erhöhten Risiko an Fieberkrämpfen, nicht jedoch mit nicht-fiebrigen Krämpfen, Enzephalopathien oder entwicklungsneurologischen Problematiken in Zusammenhang steht (Barlow et al. 2001). Dennoch führte die fortgesetzte Diskussion zu einem extremen Absinken der Impfquote im früheren Westdeutschland auf Werte regional unter 10% zwischen 1975 und 1991. Die Lizenzierung der azellulären Impfstoffe ließ die Akzeptanz für die Keuchhustenimpfung im wiedervereinigten Deutschland nach 1995 hoch ansteigen (Juretzko et al. 2001).

Azelluläre Impfstoffe beinhalten hochgereinigte Pertussisantigene, von denen PT, FHA, Pertactin und Fimbrien-Antigene des Serotyps 2 und 3 als Bestandteile eines Pertussisimpfstoffes geeignet sind. Ein azellulärer Impfstoff kann sich aus einer oder aus allen der genannten Komponenten zusammensetzen, die Anzahl der enthaltenen Elemente bestimmt jedoch nicht notwendigerweise die Wirksamkeit des azellulären Impfstoffes (Singh et al. 2006). Einzelne Autoren haben die weiterhin umstrittene These aufgestellt, dass azelluläre Vakzine mit drei oder mehr Pertussis-Antigenen effektiver sind als solche mit nur einer oder zwei Pertussiskomponenten (Heininger 2009). Azelluläre Mehrkomponentenimpfstoffe sind wirksamer als niedrigpotente Ganzkeimimpfstoffe, können jedoch weniger effektiv sein als hochpotente Ganzkeimimpfstoffe (Tinnion et al. 2008). Die Schutzwirkung azellulärer Impfstoffe hält mindestens fünf bis sechs Jahre an (Wood et al. 2008). Der Impfschutz der Ganzkeimimpfstoffe lässt erst nach acht bis zehn Jahren nach (Guiso et al. 2010). Der nach den ersten drei Impfungen mittels des azellulären Impfstoffes (mit Pertussis Toxin als einziger Pertussiskomponente) erreichte Impfschutz beläuft sich auf 78% (von Linstow et al. 2010). Die Ergebnisse zahlreicher Studien zeigten,

dass azelluläre Impfstoffe wesentlich weniger Nebenwirkungen provozieren als Ganzkeimimpfstoffe (Richie et al. 1999, Shek et al. 2003). Mehrere Studien belegten jedoch, dass die Rate an Nebenwirkungen wie Rötung und Schwellung an der Einstichstelle bis hin zu seltenen großen Lokalreaktionen mit der Anzahl an Boosterimpfungen azellulärer Vakzine ansteigt (Rennels et al. 2000). Es wurde aber auch nachgewiesen, dass durch Gabe der azellulären Kombinationsimpfstoffe nicht mehr Nebenwirkungen sichtbar wurden als durch alleinige Verabreichung der Diphtherie-Tetanus-Impfung (Heininger 2009).

Vor Entwicklung der Pertussisimpfung, war Keuchhusten eine im Abstand von zwei bis drei Jahren epidemisch wiederkehrende (De Greeff et al. 2009), vor allem im Kindesalter diagnostizierte Erkrankung: mehr als 93% der berichteten Pertussisfälle wurden bei Kindern unter zehn Jahren festgestellt. Heute tritt Pertussis auch in Ländern mit einer hohen Durchimpfungsrate endemisch auf: alle drei bis fünf Jahre werden Anstiege der Inzidenz und zum Teil auch das Auftreten einer Epidemie erfasst (O'Brien et al. 2005). Es wird unter anderem diskutiert, dass die Einführung der weniger wirksamen azellulären Impfstoffe ein Faktor für den Anstieg der Pertussisrate bei Jugendlichen und Erwachsenen ist: 50% der Keuchhustenfälle werden nun bei Personen beobachtet, die älter als zehn Jahre sind (Cherry 2005, Neves et al. 2010). Als Hauptfaktor für diese Entwicklung gilt jedoch die Tatsache, dass generell der Impfschutz sowohl nach Ganzkeimimpfstoff als auch der durch azelluläre Impfstoffe vermittelte Impfschutz nach sechs bis fünfzehn Jahren nachlässt und zu einer Reinfektion prädisponiert (Liese 2011). Außerdem wird von einzelnen Autoren postuliert, dass ein Antigen shift der bakteriellen Virulenzfaktoren von *Bordetella pertussis*, im Speziellen von Pertussis Toxin und Pertaktin (McIntyre et al. 2009), und die Anpassung des Erregers an den Impfstoff dazu beitragen, dass die impfvermittelte Immunität gegen Pertussis vermindert wird (Aguas et al. 2006, Litt et al. 2009). Überraschenderweise wurde auch festgestellt, dass unterschiedliche Impfstrategien und Durchimpfungsraten im Kindesalter in den industrialisierten Ländern keinen nennenswerten Einfluss auf die Pertussisinzidenzen im Erwachsenenalter haben (Riffelmann et al. 2006). Zusätzlich sind die stärker werdende Aufmerksamkeit gegenüber Pertussis, vor allem bei Personen, die im

Gesundheitswesen tätig sind, und die größere Sensitivität der Labordiagnostik, vor allem durch die PCR, als weitere mögliche Gründe für die Zunahme der registrierten Keuchhustenerkrankungen im Erwachsenenalter aufzuführen. Des Weiteren sind das Nachlassen der impfvermittelten oder nach Pertussiserkrankung erworbenen Immunität und das Fehlen eines externen Boosters durch eine entsprechende Impfung im Kindesalter wichtige Faktoren für die heutige epidemiologische Entwicklung (Cherry 2005, Bamberger et al. 2008, Wood et al. 2008). Denn weder das Überstehen einer Pertussiserkrankung, noch eine Impfung - unabhängig davon, ob ein azellulärer oder Ganzkeimimpfstoff verwendet wurde - führen zu lebenslanger Immunität (Aoyama et al. 1995, Dinleyici et al. 2010, Wiese-Posselt et al. 2010).

Bei Säuglingen und Kleinkindern beginnt die Klinik des Keuchhustens mit einer ein bis zwei Wochen andauernden erkältungsähnlichen Symptomatik wie Schnupfen und tränenden Augen, dem Stadium catarrhale. Eine geringe Temperaturerhöhung kann ebenfalls, jedoch ausschließlich in dieser Phase, zum klinischen Bild des Keuchhustens gehören. Ist der Husten im Stadium catarrhale mild und trocken, so kommt es im darauffolgenden Stadium convulsivum oder paroxysmale, das bis zu sechs Wochen andauern kann, zu heftigen Hustenattacken, die mit posttussivem Erbrechen und dem typischen Keuchen einhergehen können. Dieses beschreibt das inspiratorische Ziehen gegen eine verschlossene Glottis am Ende eines Hustenkrampfes (Greenberg et al. 2005). Der starke, willkürlich nicht unterdrückbare Husten, wird auch als Stakkatohusten bezeichnet (Heininger 2009). Charakteristisch ist außerdem eine Leukozytose (20.000-100.000 Zellen/mm³) mit absoluter Lymphozytose (Yaari et al. 1999). Im Stadium decrementi, dem bis zu mehrere Monate dauernden Rekonvaleszenzstadium, klingen die Hustenanfälle allmählich ab. Der Übertragungsweg des Keuchhustens erfolgt mittels Tröpfcheninfektion. Am meisten kontagiös ist der Pertussiserkrankte zwischen dem späten Stadium catarrhale und dem frühen Stadium convulsivum (Middleman et al. 2009). Die Inkubationszeit beträgt fünf bis 21 Tage (Cortese et al. 2008).

Pertussis-assoziierte Komplikationen lassen sich in drei Kategorien einteilen: solche, die das pulmonale System betreffen, ZNS- und Nicht-ZNS-Komplika-

tionen. Zu den pulmonalen Komplikationen gehören: interstitielle oder alveoläre Infiltrate bei mehr als 20% der hospitalisierten Patienten, Aspiration von posttussiv Erbrochenem, Atelektase als Folge muköser Plaques in den Atemwegen, interstitielle oder subkutane Emphyseme aufgrund des kräftigen Hustens und seltener ein Pneumothorax. Als ZNS-Komplikationen können Krampfanfälle, Enzephalopathien, subarachnoidale Blutungen oder auch Meningoenzephalitis aufgeführt werden. Nicht-ZNS Komplikationen sind Apnoen, Bradykardie, Zyanose, Pneumonien, Dehydratation, Gewichtsverlust, sekundäre Otitis media, Zwerchfellruptur, Hernien, sowie subkonjunktivale und sklerale Blutungen (Greenberg et al. 2005).

Symptomatik und Komplikationen sind am schwerwiegendsten bei ungeimpften kleinen Kindern (Tozzi et al. 2003), das heißt das klinische Bild des Keuchhustens ist von Alter und Immunsystem des Patienten abhängig. Der häufigste Grund für einen Pertussis-induzierten Tod bei Kindern sind Pneumonien und Apnoen (Wood et al. 2008). Eine kanadische Studie über hospitalisierte Pertussispatienten ergab, dass alle Todesfälle bei Kindern unter sechs Monaten zu verzeichnen waren. Daraus resultierte für Kinder, die jünger als sechs Monate sind, eine durchschnittliche Mortalitätsrate von 1% (Mikelova et al. 2003).

Ein milder, langanhaltender, unspezifischer Husten kann bei Jugendlichen und Erwachsenen oftmals das einzige Pertussissymptom sein (Rothstein et al. 2005), bei 13-20% der Erwachsenen mit dieser Symptomatik kann der Erreger *Bordetella pertussis* serologisch nachgewiesen werden (Cherry 2005). Riffelmann et al. konstatierten in ihrer Studie, dass bei 10% der Erwachsenen Pertussis die Ursache eines langanhaltenden Hustens darstellte (Riffelmann et al. 2006). Mehrere Studien ergaben, dass die klassischen Pertussissymptome bei 21-86% der Jugendlichen und Erwachsenen vorkommen (Edwards et al. 2006). Als weitere Symptome in dieser Altersgruppe sind Schlafstörungen, Halsschmerzen, Gewichtsverlust, grippeähnliche Beschwerden, Heiserkeit, Niesanfälle und Erkältungen beobachtet worden. Studien in Frankreich und Australien gaben den Median der Krankheitsdauer mit sieben bis acht Wochen (IQR: 2-26 Wochen) an (Rothstein et al. 2005). Die deutsche Studie von

Riffelmann et al. bezifferte den Median der Hustendauer bei ihrem an Pertussis erkrankten erwachsenen Patientenkollektiv auf 47,5 Tage im Median (Riffelmann et al. 2006). Zu den Pertussis-assoziierten Komplikationen bei Erwachsenen gehören Pneumonie, Krampfanfälle, Enzephalopathien, husteninduzierte Inkontinenz, Hörsturz, Anginaanfalle, Bandscheibenvorfälle und Carotidisdissektionen (Edwards et al. 2006, Heininger 2009). Außerdem werden in der Literatur Leistenhernien, Pneumothorax, Aspiration, Rippenbrüche vor allem bei Osteoporose-Patienten und intrakranielle Blutungen bei älteren Individuen als zusätzliche Komplikationen aufgeführt (Rothstein et al. 2005).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass die meisten Pertussisfälle, oft bei Jugendlichen und Erwachsenen, nicht erfasst werden, da sie milde und atypische Reinfektionen teilimmunisierter Individuen darstellen (Aguas et al. 2006). Das bedeutet, dass diese Patienten bis zu drei Wochen, jedoch hauptsächlich im initialen Stadium catarrhale und zu Beginn des Stadium convulsivum, Wirt dieser Krankheit sind und die Hauptansteckungsquelle für nicht-immunisierte Säuglinge darstellen (Wood et al. 2008). Aus diesem Grund ist es von entscheidender Bedeutung, dass Jugendliche und Erwachsene im Umfeld eines Säuglings oder Kleinkindes einen adäquaten Impfschutz gegen Pertussis aufweisen. Dieses Prinzip wird als „cocooning“ bezeichnet (Castagnini et al. 2010).

Die Früherkennung des Keuchhustens und der zeitnahe Beginn einer antibiotischen Therapie können einen schweren klinischen Verlauf möglicherweise verhindern (Stojanov et al. 2000). Im paroxysmalen Stadium haben Antibiotika keinen nennenswerten Einfluss mehr auf den Krankheitsprozess, da bereits tracheobronchiale Schleimhautnekrosen vorhanden sind. Eine antibiotische Therapie in den ersten drei Wochen nach Hustenbeginn ist aber auf jeden Fall wichtig, um die Ansteckungsfähigkeit des Pertussispatienten innerhalb von fünf Tagen aufzuheben (Heininger 2009). Für Personen, die älter als sechs Monate sind, gelten Erythromycin, Clarithromycin oder Azithromycin als Antibiotika der Wahl. Azithromycin soll laut CDC und Roter Liste bei Säuglingen unter sechs Monaten das bevorzugte Makrolid sein, da eine Erythromycin-Therapie in selte-

nen Fällen das Risiko einer Pylorusstenose erhöhen kann (Riffelmann et al. 2008).

Trotz hoher Durchimpfungsraten in den industrialisierten Ländern mit Werten zwischen 80 und 96% (Mooi 2009) ist dort ein Anstieg der Pertussisfallzahlen zu verzeichnen (Litt et al. 2009). Dies bedeutet, dass Pertussis eine der impfpräventablen Krankheiten ist, bei der derzeit von einer Zunahme der Inzidenz berichtet wird (Greenberg et al. 2005). Die World Health Organisation (WHO) schätzt die Zahl der Pertussisinfectionen auf 20-40 Millionen pro Jahr und geht von 200.000-400.000 Pertussis-assoziierten Todesfällen jährlich aus, hauptsächlich von nichtimmunisierten Kindern (Tozzi et al. 2007). Das heißt, dass bei Säuglingen, die noch zu jung sind und damit keinen beziehungsweise nur einen unvollständigen Impfschutz besitzen, die höchsten Hospitalisationsraten zu beobachten sind. Laut den Daten der CDC ist eine Zunahme der Pertussisfälle bei den 10- bis 19-jährigen um das fast 19-fache, bei den über 20-jährigen um das 16-fache festzustellen (Bamberger et al. 2008). In den USA war ein stetiger Anstieg der jährlichen Pertussisinzidenz bei den unter sechs Monate alten Säuglinge von 63.4/100.000 in den 1980ern auf 88.7/100.000 in den 1990ern, bis zu 98.2/100.000 im Zeitraum von 2001 bis 2003 zu verzeichnen (McIntyre et al. 2009). Die Zahl der Pertussishospitalisationen der unter 2-jährigen in den USA von 1999 bis 2000 beläuft sich auf 17.000 (Kundrat et al. 2009). 90% der hospitalisierungspflichtigen Pertussisfälle in den USA von 2000 bis 2003 waren unter drei Monate alte Säuglinge. Die Hospitalisationsrate war dort bei den ein bis zwei Monate alten Säuglingen mit 239/100.000 am höchsten anzusetzen (McIntyre et al. 2009).

Da Pertussis nach wie vor einen ernstzunehmenden Grund signifikanter Erkrankung und Mortalität darstellt, sind Langzeitbeobachtungen zu Pertussis von großer Bedeutung. Die steigenden Durchimpfungsraten in den industrialisierten Ländern stehen in direktem Widerspruch zu den dort verzeichneten ansteigenden Pertussisinzidenzen. Aus diesem Grund haben wir uns dazu entschlossen eine 2-jährige Studie durchzuführen, deren Hauptzielsetzung die Erfassung von Inzidenzen und Komplikationen hospitalisierungspflichtiger

Pertussiserkrankungen in Bayern darstellt. Diese Untersuchungen ermöglichen die Überprüfung des Erfolges der empfohlenen und bestehenden Impfstrategien. Sie kann aber auch als Grundlage für die Entwicklung neuer Präventionsstrategien zum Schutz, vor allem von Säuglingen und Kleinkindern vor schweren Pertussiskrankheitsverläufen dienen.

2 Studienziele

Ziel dieser Studie war die Erfassung der Hospitalisationsrate und des Schweregrades von *Bordetella pertussis* Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren in Bayern. Aus diesem Grund wurden ICD-10-Daten der Jahre 2007 und 2008 von stationär behandelten Pertussispatienten unter 17 Jahren aus bayerischen Kinderkliniken ausgewertet. Folgenden Fragestellungen wurden untersucht:

2.1 Hauptziel

Das Hauptziel der Studie war die Erfassung der Inzidenz und Krankheitslast von Pertussishospitalisationen von Kindern und Jugendlichen in Bayern.

2.2 Nebenziele

Des Weiteren erfolgten verschiedene Auswertungen des Patientenkollektivs nach folgenden Nebenzielen:

2.2.1 Untersuchung des Patientenkollektivs nach demographischen Fragestellungen

- Geschlechtsverteilung beziehungsweise geschlechtsspezifischen Unterschieden
- altersspezifischen Unterschieden
- Hospitalisierungsdauer
- saisonaler Verteilung der Pertussisinfektionen

2.2.2 Erfassung der Schweregrade der gemeldeten Pertussisfälle

- Mortalitätsrate
- Charakterisierung der Hauptkomplikationen

- Einflüsse vorbestehender Grunderkrankungen auf die Häufigkeit Pertussis-assoziiierter Komplikationen
- Intensivmedizinische Betreuung in Zusammenhang mit dem Auftreten bestimmter Komplikationen

2.2.3 Entschlüsselung aller ICD-10-Primär- und -Sekundärkodierungen zur Identifizierung

- klinisch relevanter Hauptdiagnosen
- klinisch relevanter Sekundärdiagnosen

3 Material und Methodik

3.1 Datenerhebung

Die Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme in ihrer derzeit gültigen zehnten Version (ICD-10 aus dem Jahr 2010) wird in Deutschland in zwei Ausgaben angewandt. Die ICD-10-GM (German Modification) dient der Verschlüsselung von Diagnosen im ambulanten und stationären Bereich, die ICD-10-WHO der Mortalitätsverschlüsselung. Des Weiteren ist die ICD-10-GM die Basis der Krankenhausdiagnosestatistik und ermöglicht die Abrechnung nach dem Vergütungssystem der Diagnosis Related Groups (DRG) (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information 2010).

In der vorliegenden Studie wurden Daten ausschließlich nach dem Muster des ICD-10-GM-Katalogs decodiert.

Im Frühjahr der Jahre 2008 und 2009 wurden die Chefarzte aller bayerischen Kinderkliniken kontaktiert und ihre Teilnahme an der ICD-10-Pertussis-Studie angefragt beziehungsweise um die Übermittlung der ICD-10-Daten des jeweils vergangenen Jahres gebeten. Selbiges gilt für die Datenabfrage des Studienjahres 2008 im Frühjahr 2009. 2007 gab es in Bayern 37, 2008 36 Kinderkrankenhäuser, Rehabilitations- und Spezialkliniken ausgenommen. Zur Aufwandsentschädigung für die ausgehändigten Datensätze erhielten die Kliniken eine geringfügige finanzielle Aufwandsentschädigung für jeden vollständigen Datensatz. Folgende Patientenparameter wurden für die Jahre 2007 und 2008 angefordert:

- Klinikname
- Monat und Jahr der stationären Aufnahme
- Alter in Jahren (für Kinder unter einem Jahr in Tagen)
- Geschlecht
- die ersten drei Ziffern der Postleitzahl des Heimatortes
- Einen der folgenden ICD-10-Pertussis-Codes als primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose:

- A37: Keuchhusten
- A37.0: Keuchhusten durch *Bordetella pertussis*
- A37.1: Keuchhusten durch *Bordetella parapertussis*
- A37.8: Keuchhusten durch sonstige Bordetella Spezies
- A37.9: Keuchhusten, nicht näher bezeichnet
- Alle anderen ICD-10-Primär- und Sekundär Diagnosen
- Dauer des stationären Aufenthalts in Tagen
- OPS-Codes (Operationen- und Prozedurenschlüssel)
- DRG-Codes (Diagnosis Related Groups)
- Lebendstatus des Kindes bei Entlassung aus dem Krankenhaus

3.2 Studienpopulation

Laut Bayerischem Landesamt für Statistik und Datenverarbeitung hatte Bayern 2007 12.250.000 Einwohner, wovon 2.100.489 Kinder und Jugendliche unter 17 Jahren waren. 2008 lebten in Bayern 12.519.728 Menschen, darunter 2.065.528 unter 17-jährige.

3.3 Falldefinition für Pertussishospitalisation

3.3.1 Einschlusskriterien

Um als Pertussishospitalisation in die Studie aufgenommen zu werden, mussten die übermittelten Fälle folgende Kriterien erfüllen:

- Kinder und Jugendliche unter 17 Jahren
- Hospitalisierung 2007 oder 2008
- Einen der ICD-10-Pertussis-Codes als primäre oder sekundäre Entlassungsdiagnose:
 - A37: Keuchhusten
 - A37.0: Keuchhusten durch *Bordetella pertussis*
 - A37.9: Keuchhusten, nicht näher bezeichnet

Patienten, die A37.1 (Keuchhusten durch *Bordetella parapertussis*) und A37.8 (Keuchhusten durch sonstige Bordetella Spezies) als Primär- oder Sekundär-diagnose hatten, wurden zwar zusätzlich erhoben, aus der finalen Analyse aber ausgeschlossen. Als Grund hierfür ist die Tatsache aufzuführen, dass diese Bordetella Spezies eine andere Erregergruppe darstellen. Auch das RKI legte 2010 fest, dass nur noch die ICD-10-Codierungen A37, A37.0 und A37.9 die Infektionskrankheit Pertussis definitionsgemäß verschlüsseln können (Robert Koch-Institut 2009). Die Darstellung der Patienten mit A37.1 oder A37.8 findet sich in Kapitel 4.8.2.

3.3.2 Definition der Komplikationen

Neben den oben erwähnten ICD-10-Pertussis-Codes wurden sämtliche andere ICD-10-Haupt- und Nebendiagnose-Codes entschlüsselt (siehe Anhang/Tabelle 1) und mit in die Auswertung eingeschlossen. Sie wurden eingeteilt in Komplikationen, intensivstationäre Behandlungen, Symptome und Grunderkrankungen.

Die klinisch definierten Komplikationsgruppen (siehe Anhangstabelle 1) dienen als Basis für die in Kapitel 4.5.3 dargestellte Verteilung der Hauptkomplikationen auf die verschiedenen Altersgruppen.

3.3.3 Respiratorische Komplikationen

3.3.3.1 Nicht-infektiologische Komplikationen

3.3.3.1.1 Apnoe

Der Code R06.88 bezeichnet laut ICD-10-Definition „sonstige und nicht näher bezeichnete Störung der Atmung“. Da diese Codierung des Weiteren „Apnoen ohne nähere Angaben“ impliziert, wurden Fälle mit dieser Codierung als Patienten mit einer Apnoe als Komplikation gewertet.

ICD-10-Code	Bedeutung
P28.3	Schlafapnoe beim Neugeborenen
P28.4	Apnoe beim Neugeborenen
R06.88	sonstige Störungen der Atmung (Inkl. Apnoe)

3.3.3.1.2 Störungen der Atmung

ICD-10-Code	Bedeutung
R06	Dyspnoe
R06.1	Stridor
R06.3	periodische Atmung

3.3.3.1.3 Respiratorische Insuffizienz

ICD-10-Code	Bedeutung
J96.0	akute respiratorische Insuffizienz
J96.1	chronische respiratorische Insuffizienz
J96.9	respiratorische Insuffizienz
J98.1	Lungenkollaps
P22.8	Atemnot beim Neugeborenen
P28.5	respiratorisches Versagen beim Neugeborenen
R06.80	akutes lebensbedrohliches Ereignis im Säuglingsalter
R23.0	Zyanose

3.3.3.2 Infektiologische Komplikationen/Pneumonien

ICD-10-Code	Bedeutung
J15.2	Pneumonie durch <i>Staphylokokken</i>
J15.6	Pneumonie durch andere aerobe gram-negative Bakterien
J15.8	sonstige bakterielle Pneumonie
J17.0	Pneumonie bei anderen bakteriellen Krankheiten
J17.1	Pneumonie bei anderen viralen Krankheiten
J18.0	Bronchopneumonie, nicht näher bezeichnet
J18.9	Pneumonie, nicht näher bezeichnet
J18.1	Lobärpneumonie

3.3.4 Andere Komplikationen

3.3.4.1 Kardio-respiratorische Komplikationen

ICD-10-Code	Bedeutung
P29.1	Herzrhythmusstörungen beim Neugeborenen
R00.0	Tachykardie
R00.1	Bradykardie
R40.2	Koma
R55	Kollaps/Synkope

3.3.4.2 Dehydratation

ICD-10-Code	Bedeutung
E86	Dehydratation

3.3.4 4.3 Krampfanfälle

ICD-10-Code	Bedeutung
R56.8	sonstige, nicht näher bezeichnete Krämpfe

3.3.5 Definition der Intensivcodierungen

Der Aufenthalt eines Patienten auf der Intensivstation kann in DRG-, OPS- und ICD-10-Codierungen dokumentiert sein. Um aus den verschiedenen Codierungen die gesicherte Information des Patientenaufenthaltes auf der Intensivstation zu erhalten, war die Verwendung eines ergänzenden Regelwerkes zur genauen Definition der verschiedenen Codierungen notwendig (persönliche Informationen von Dr. Schwarz, Controllingabteilung der Universitätsklinik Würzburg).

Für in dieser Arbeit durchgeführte Subgruppenanalysen gelten die aus Tabelle 1 ersichtlichen Definitionen. Diese Auflistung verschafft einen Überblick über in dieser Studie vorkommende potentielle und tatsächliche Intensivcodierungen.

Tabelle 1:Definition der Intensivcodierungen*

Codierung	Code-Definition	Wertung als Intensivcode
DRG-Codes¹ A13E	Beatmung >95 & <250 Stunden +intensivmedizinische Komplexbehandlung	ja
P06A	Neugeborenes mit signifikanter Beatmung >120 Stunden oder: operiertes Neugeborenes + Beatmung >95Stunden	ja
P60B	Neugeborenes mit Beatmung >24 Stunden	ja
P60C	Neugeborenes mit optionaler Beatmung >24 Stunden	nein

Codierung	Code-Definition	Wertung als Intensivcode
OPS-Codes² 8-701	Zugang bei maschineller Beatmung und Maßnahmen zum Offenhalten der Atemwege: einfache endotracheale Intubation	ja
8-711.1	maschinelle Beatmung bei Neugeborenen und Säuglingen: kontrollierte Beatmung	ja
8-711.2	maschinelle Beatmung bei Neugeborenen und Säuglingen: assistierte Beatmung	ja
8-720	Sauerstoffzufuhr >4 Stunden beim Neugeborenen → Codierung, die sowohl auf Normal-, als auch auf Intensivstation verwendet wird	nein
8-980.3	intensivmedizinische Komplexbehandlung (Basisprozedur): 1105-1656 Aufwandspunkte	ja
J96.0	akute respiratorische Insuffizienz → relativ hohe Beatmungswahrscheinlichkeit; Code kann aber auch auf Normalstation gegeben werden	nein

*potentielle Intensivcodes, die tatsächlich in Datensätzen vorlagen:

¹G-DRG Version 2008; Fallpauschalenkatalog 2008 (Quelle: InEK)

²OPS Versionen 2007 und 2008 (Quelle: DIMDI)

³ICD-10-GM Versionen 2007 und 2008 (Quelle: DIMDI)

Außerdem gilt es zu erwähnen, dass eine Klinik prinzipiell keine DRG- und OPS-Codes (Kliniknummer 26) beziehungsweise ein Krankenhaus keine DRG-Codes (Kliniknummer 10) zur Verfügung stellte, das heißt bei den sieben Patienten dieser Pädiatrien ist keine Aussage über eine mögliche intensivmedizinische Betreuung möglich.

3.4 Datenauswertung und Statistik

Für die statistische Auswertung der retrospektiv erfassten ICD-Pertussis-Daten wurden die Variablen in einheitlicher Form in SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Versionen 17 und 18) überführt. SPSS wurde für deskriptive

Analysen zu Alter, Geschlecht, ICD-10-Diagnose, Hospitalisationsdauer, saisonaler Verteilung, klinischen Charakteristika und Verläufen, Klinikverteilung, durchgeführten Behandlungsmaßnahmen, Pertussis-assoziierten Komplikationen und vorbestehenden Grunderkrankungen mittels Häufigkeits- und Kreuztabellen verwendet.

Die aus dem Datensatz gebildeten Untergruppen wurden anhand des Mann-Whitney-U- und Kruskal-Wallis-Tests zur Untersuchung nicht normal verteilter Daten, beziehungsweise des Chi-Quadrat- oder exakten Tests nach Fisher als Testverfahren nominaler Variablen verglichen.

Die Decodierung aller ICD-10-Haupt-/Nebendiagnosen, und der OPS-Codes erfolgte mit Hilfe des Entschlüsselungskatalogs des DIMDI (Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information), die aller DRG-Codes mittels des Fallpauschalenkatalogs des InEK (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus). Primär- und Sekundärdiagnosen, OPS- und DRG-Codes dienen der Beschreibung aller Diagnosen, Symptome, Komplikationen und Grunderkrankungen der Pertussis-Patienten.

Zur Veranschaulichung der hieraus gewonnenen Informationen wurden Übersichtstabellen und graphische Darstellungen in Excel angefertigt.

Auswertungen zu der Variable „Alter in Lebensmonaten“ wurden mit vollendeten und nicht mit gerundeten Monaten berechnet.

Basierend auf dieser Datenlage und den durch die ICD-10-Studie übermittelten Pertussisfallzahlen wurden Inzidenzen für die Altersgruppen der unter 1-jährigen, unter 5-jährigen und unter 17-jährigen Einwohner Bayerns berechnet.

Im Studienzeitraum des ersten Jahres 2007 beläuft sich die studienrelevante Bevölkerungsgröße der unter 17-jährigen in Bayern auf 2.100.489 Personen, 2008 trifft die Studiendefinition auf 2.065.528 Kinder und Jugendliche zu (Bundesamt Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2010).

Die Bettenanzahl aller bayerischen Pädiatrien betrug, gemäß der Qualitätsberichte des Jahres 2008, 2007 $n=2.952$ und 2008 nur $n=2.942$, da 2008 eine Pädiatrie, die über zehn Betten verfügte, geschlossen wurde.

3.5 Datenschutz/Ethikkommission

Das Bayerische Ministerium für Datenschutz, sowie die Ethikkommissionen der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München und des Universitätsklinikums Würzburg haben der Durchführung der Studie zugestimmt.

Alle Studienparameter wurden in ausreichender Form pseudonymisiert:

- Jedem Patienten wurde eine fiktive laufende Nummer zugeordnet, die im gesamten Datensatz einmalig vorkommt und anhand welcher jeder Patient eindeutig erkennbar ist.
- Es ist lediglich das Alter, nicht jedoch das genaue Geburtsdatum eines jeden Patienten bekannt.
- Nur die ersten drei Ziffern der Heimatpostleitzahl wurden angegeben.

Die Studie basiert auf den Prinzipien der GEP (Gute Epidemiologische Praxis) der DGEpi (Deutsche Gesellschaft für Epidemiologie).

Die Studie erhielt eine finanzielle Teilförderung durch die Firma GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgien. Hieraus wurden z.B. die Aufwandsentschädigungen für die beteiligten Kinderkliniken bezahlt. Die Firma GSK hatte keinen Einfluss auf Studiendesign, Datenerfassung und Auswertung der Ergebnisse.

4 Ergebnisse

4.1 Beteiligung der Kliniken und Verteilung der Fälle auf die einzelnen Kliniken

Von den 37 kontaktierten bayerischen Kinderkliniken übermittelten 2008 27 (73%) der 37 Kinderkliniken ihre ICD-10 Patientendaten für 2007. Für 2008 stellten 25 (69%) der 36 Pädiatrien ihre ICD-10 Patientendaten zur Verfügung.

Basierend auf Zahlen der Qualitätsberichte des Jahres 2008 stellen die teilnehmenden Kinderkrankenhäuser 2007 (n=27) mit 2.506 Betten einen Anteil von 85% aller pädiatrischen Betten dar. 2008 entspricht dies bei einer niedrigeren Rate partizipierender Kliniken (n=25) einer Bettenanzahl von 2.417 und damit einem Prozentsatz von 82% aller pädiatrischen Betten Bayerns.

Da die Qualitätsberichte nur alle zwei Jahre erstellt werden, gilt für die in dieser Arbeit durchgeführten Inzidenzberechnungen die Annahme, dass 2007 ähnliche Fall- und Bettenzahlen der bayerischen Kinderkliniken bestanden wie 2008.

Eine Klinik meldete in beiden Studienjahren keinen Pertussispatienten, in sechs Pädiatrien wurden in einem der beiden Jahre keine Keuchhustenpatienten stationär behandelt. Nach Ausschluss von sieben unter 3.3.2 definierten Patienten ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Verteilung der 171 gültigen Pertussispatienten auf die einzelnen Kliniken. Im Median (IQR) traten pro Klinik im gesamten Zeitraum 2007 und 2008 insgesamt 4 (3-11) Fälle auf.

Tabelle 2: Verteilung der Infektionen von n=171 Patienten auf die bayerischen Kinderkliniken und deren jeweilige Betten- und Fallzahlen, sowie Übersicht über Studienteilnahme (geordnet nach Fallzahlen gemäß Qualitätsbericht für das Jahr 2008)

Klinik-Nummer	Bettenanzahl 2008	Fallzahl 2008	Studienteilnahme 2007	Studienteilnahme 2008	n Pertussis-Patienten 2007	n Pertussis-Patienten 2008	n gesamt (%)
11	59	3364	ja	ja	14	3	17 (9,9%)
4	125	7895	ja	ja	9	7	16 (9,4%)
14	120	5220	ja	ja	8	8	16 (9,4%)
5	190	7249	ja	ja	7	6	13 (7,6%)
17	183	7818	ja	ja	10	3	13 (7,6%)
12	60	4418	ja	ja	7	4	11 (6,4%)
38	61	3447	ja	ja	8	3	11 (6,4%)
7	60	4479	ja	ja	5	3	8 (4,7%)
25	145	7431	ja	ja	3	5	8 (4,7%)
1	88	5709	ja	ja	3	4	7 (4,1%)
43	81	4341	ja	ja	5	2	7 (4,1%)
20	16	708	ja	ja	3	2	5 (2,9%)
10	45	1911	ja	nein	4	/	4 (2,3%)
32	175	5576	ja	ja	2	2	4 (2,3%)
16	117	5368	ja	ja	4	0	4 (2,3%)
41	65	2443	ja	ja	3	1	4 (2,3%)
30	42	2284	ja	ja	3	1	4 (2,3%)
26	120	5832	ja	ja	2	1	3 (1,8%)
39	45	2693	ja	ja	2	1	3 (1,8%)
2	204	7798	ja	ja	2	1	3 (1,8%)
31	65	2605	ja	ja	1	2	3 (1,8%)
21	47	2878	ja	ja	2	0	2 (1,2%)
40	48	2758	ja	ja	2	0	2 (1,2%)
36	56	2209	ja	ja	0	2	2 (1,2%)
42	113	4475	ja	ja	0	1	1 (0,6%)
45	44	2030	ja	nein	0	/	0 (0%)
44	132	5591	ja	ja	0	0	0 (0%)
gesamt	2506	118530	27	25	109	62	171 (100%)

4.2 Studienpopulation der hospitalisierten Pertussispatienten

Es wurden insgesamt 178 Patienten mit der Diagnose Keuchhusten von den teilnehmenden Kliniken gemeldet. Von diesem Patientenkollektiv wurden jedoch sieben Keuchhustenfälle, die mit den ICD-10-Codierungen A37.1 (Keuchhusten durch *Bordetella parapertussis*) oder A37.8 (Keuchhusten durch sonstige *Bordetella* Spezies) als Haupt- oder Nebendiagnose versehen waren, aus der Studiauswertung ausgeschlossen (siehe Falldefinition zur Datenauswertung 3.3.1). Diese werden jedoch in Kapitel 4.8.2 genau beschrieben.

Zwei Patienten erhielten eine Doppelcodierung, das heißt, beide hatten die Primärdiagnose A37.0 und zusätzlich die Sekundärdiagnose A37.9. Aufgrund der größeren Spezifität des Codes A37.0 wurden diese beiden Patienten der Hauptdiagnose A37.0 hierarchisch zugeordnet.

Damit ergab sich eine Gesamtzahl von 171 hospitalisierten Patienten, die eine der gültigen ICD-10-Codierungen für Pertussis aufwiesen. Für die Verteilung der ICD-10-Codes für Pertussis ergab sich folgendes Resultat: Pertussis war 147-mal (86%) Haupt- und 24-mal (14%) Nebendiagnose. Wie in Tabelle 3 aufgezeigt, wurde in 101 Fällen die Primärdiagnose A37.0 (69%), in 46 Fällen A37.9 (31%) gestellt. Die 24 Pertussisnebendiagnosen teilten sich wie folgt auf: 18-mal war A37.0 (75%), 6-mal A37.9 (25%) Sekundärdiagnose.

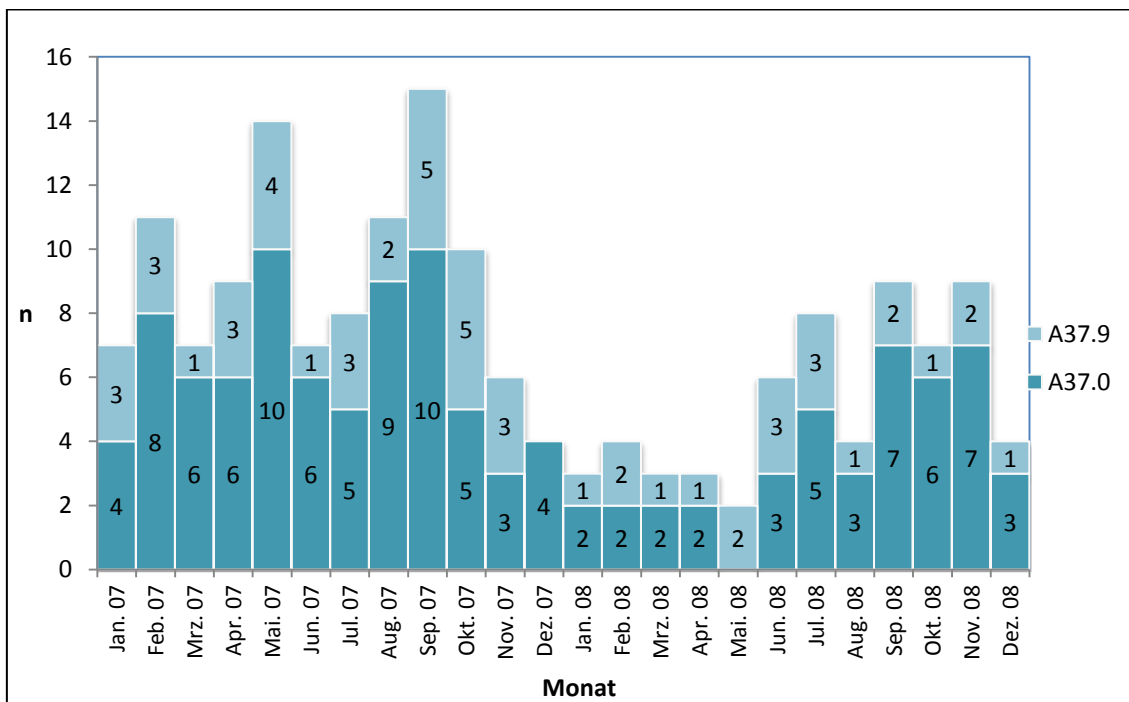
Tabelle 3: ICD-10-Codes für Pertussis bei 171 hospitalisierten Pertussispatienten, aufgeteilt nach Haupt- und Nebendiagnose

ICD-10-Code	HD	ND	n (%)
A37.0	101	18	119 (69,6%)
A37.9	46	6	52 (30,4%)

4.3 Saisonale Verteilung

Betrachtet man die Monats- und Quartalsverteilung der Keuchhustenpatienten (siehe Grafik 1), so war sowohl 2007, als auch 2008 im jeweils dritten Quartal des Jahres die größte Fallzahl festzustellen: 2007 wurden im dritten Quartal 34 der 109 Pertussispatienten stationär behandelt (31%), 2008 21 der 62 Patienten (34%). Außerdem war in beiden Jahren die größte Hospitalisierungsrate im September mit 15 beziehungsweise neun Patienten, zu beobachten. 2008 wird ein nochmaliger Peak-Wert mit ebenfalls neun Patienten im November erreicht.

Grafik 1: Monatsverteilung bei 171 hospitalisierten Pertussispatienten



Erklärung zu Legende:

A37.0: Keuchhusten durch *Bordetella pertussis*

A37.9: Keuchhusten, nicht näher bezeichnet

4.4 Soziodemographische und klinische Basischarakteristika

Tabelle 4 fasst die wichtigsten Charakteristika der Patienten zusammen. Auffällig hierbei ist, was auch schon aus Tabelle 2 ersichtlich wird, dass 64% des Patientenkollektivs im Jahr 2007 hospitalisiert waren, 36% 2008. Zudem ist festzustellen, dass weder 2007, noch 2008 ein Todesfall infolge einer Keuchhustenerkrankung zu verzeichnen war. Die anderen Variablen der Tabelle zeigen alle keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der beiden Studienjahre 2007 und 2008.

Tabelle 4: Charakteristika der 171 hospitalisierten Pertussispatienten

Variable	Patienten 2007	Patienten 2008	Patienten total	P-Wert*
n	109 (64%)	62 (36%)	171 (100%)	-
n pro Klinik: Median (IQR)	3 (2-7)	2 (1-3,5)	4 (3-11)	-
Alter Kinder <1 Jahr (n=121) in Tagen: Median (IQR)	83 (37-163)	102 (55- 157,5)	92 (48- 160)	0,237
Alter aller Kinder (n=171) in Monaten: Median (IQR)	4 (1-41)	4 (2-12)	4 (2-14)	0,815
Geschlecht männlich (%) weiblich (%)	56 (51%) 53 (49%)	27 (44%) 35 (56%)	83 (49%) 88 (51%)	0,344
Krankenhausaufent- haltungsdauer in Tagen: Median (IQR)	6 (3-9)	6 (4-10)	6 (3-9)	0,455
n Diagnosen (HD+ND): Median (IQR)	3 (2-4)	2 (2-4)	3 (2-4)	0,436
n Prozeduren: Median (IQR)	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0,433

*Berechnung des P-Wertes mittels Chi-Quadrat-Test oder des Mann-Whitney-U-Tests

4.4.1 Altersverteilung

Mit einer Anzahl von 121 (71%) nahm die Gruppe der unter 1-jährigen insgesamt betrachtet den größten Anteil an Patienten ein. Hiervon war wiederum mit einer Fallzahl von 41 (24%) für die Jahre 2007 und 2008 eine hohe Hospitali-

sationsrate bei den Säuglingen unter zwei Monaten, also Kindern im noch nicht impffähigen Alter zu verzeichnen.

Bei gesonderter Betrachtungsweise der Fallzahlen von 2007 und 2008 waren folgende zahlenmäßige Unterschiede besonders auffällig: mit 26% nahmen die unter zwei Monate alten Säuglinge 2007 einen größeren prozentualen Anteil ein als 2008 (21%). Im Gegensatz hierzu waren 2008 40% der hospitalisierten Säuglinge zwei bis sechs Monate alt, 2007 33%. 1-jährige Kleinkinder waren 2008 mit 11% öfter hospitalisiert als 2007 (5%).

Tabelle 5: Anteil der 171 hospitalisierten Pertussispatienten (n=171) an den verschiedenen Alterskategorien

Alterskategorien	n 2007 (%)	n 2008 (%)	n total (%)
0- <2 Monate	28 (26%)	13 (21%)	41 (24%)
2- <6 Monate	36 (33%)	25 (40%)	61 (36%)
6- <9 Monate	6 (6%)	5 (8%)	11 (6%)
9 Monate-<1 Jahr	5 (5%)	3 (5%)	8 (5%)
1 Jährige	5 (5%)	7 (11%)	12 (7%)
2-5 Jährige	7 (6%)	3 (5%)	10 (6%)
6-9 Jährige	10 (9%)	3 (5%)	13 (8%)
10-13 Jährige	6 (6%)	2 (3%)	8 (5%)
14-16 Jährige	6 (6%)	1 (2%)	7 (4%)
gesamt	109 (100%)	62 (100%)	171 (100%)

4.4.2 Geschlechtsabhängige Unterschiede

Insgesamt glich der Anteil hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen der Mädchen (51%) dem der Jungen (49%) (siehe Tabelle 6).

Hinsichtlich des Geschlechts fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Hospitalisierungsdauer, dem Vorkommen und der Anzahl an Komplikationen, dem Aufenthalt auf der Intensivstation oder dem Vorhandensein einer Grunderkrankung.

Tabelle 6: Untersuchung der geschlechtsspezifischen Unterschiede der 171 hospitalisierten Pertussispatienten

zu untersuchende Variable	männlich	weiblich	P-Wert*
n (%)	83 (49%)	88 (51%)	-
Alter in Monaten: Median (IQR)	4 (1-15)	4,5 (2-12)	0,589
Alter in Tagen bei Kindern <1Jahr (n=121): Median (IQR)	84 (43-150)	95 (51-170,5)	0,303
Alter ≤2 Monate >2 Monate	22 61	19 69	0,478
Hospitalisierungsdauer ≤6 Tage >6 Tage	51 32	45 43	0,218
Komplikation mit ohne	27 56	38 50	0,160
Anzahl der Komplikationen 0 1 2 3 4	56 17 8 2 0	50 28 8 1 1	0,230
Intensivcodierung ja nein	4 79	1 87	0,2
Grunderkrankung vorhanden nicht vorhanden	10 73	13 75	0,658

*Berechnung des P-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher beziehungsweise Chi-Quadrat-Test oder des Mann-Whitney-U-Tests

4.4.3 Hospitalisationsdauer

Die Hospitalisationsdauer betrug im Median (IQR) sechs Tage (3-9 Tage). Die Krankenhausaufenthaltsdauer wurde in zwei Gruppen unterteilt: die erste Gruppe enthält Kinder mit einer Hospitalisationsdauer von kleiner oder gleich sechs Tagen, die zweite Gruppe beinhaltet Patienten, die länger als sechs Tage stationär behandelt werden mussten.

75 (44%) der 171 Keuchhustenpatienten waren länger als sechs Tage hospitalisiert. Die Hospitalisationsdauer bei Säuglingen unter zwei Monaten war signifikant länger (P-Wert: 0,002), beziehungsweise unterschied sich allgemein

signifikant zwischen den verschiedenen Alterskategorien (P-Wert: <0,001). Dies bedeutet, dass Säuglinge und Kleinkinder signifikant längere Krankenhausaufenthaltszeiten hatten als ältere Kinder. Die Dauer des stationären Aufenthalts steht in signifikanter Assoziation zur Anzahl codierter Nebendiagnosen (P-Wert: 0,005) beziehungsweise zur Anzahl definierter Komplikationen (P-Wert: <0,001) und steigt signifikant mit dem Vorhandensein einer oder mehrerer respiratorischer Komplikationen (P-Wert: <0,001).

Tabelle 7: Vergleich der verschiedener Charakteristika bei Patienten mit Hospitalisationsdauer >6 Tage versus ≤6 Tage

zu untersuchende Variable	Hospitalisation ≤6 Tage	Hospitalisation >6 Tage	P-Wert*
n (%)	96 (56%)	75 (44%)	-
Alter			
<2 Monate	14	27	0,002
≥2 Monate	82	48	
Altersgruppe			
0- <2 Monate	14	27	<0,001
2 Monate- <1 Jahr	42	38	
1-5-Jährige	16	6	
6-16-Jährige	24	4	
Grunderkrankung			
vorhanden	13	10	1,0
nicht vorhanden	83	65	
Anzahl definierter Komplikationen			
0	72	34	<0,001
1	16	29	
2	8	8	
3	0	3	
4	0	1	
n Nebendiagnosen			
≤3 ND	75	43	0,005
>3 ND	21	32	
respiratorische Komplikationen			
mit	12 (12,5%)	36 (48%)	<0,001
ohne	84 (87,5%)	39 (52%)	

*Berechnung des P-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher beziehungsweise Chi-Quadrat-Test oder des Mann-Whitney-U-Tests

4.5 Symptome

Die Hauptsymptome der 171 Patienten lassen sich in zwei Gruppen einteilen (siehe Tabelle 8). Zunächst sind typische Symptome von Atemwegsinfektionen wie Fieber und/oder Husten (zusätzlich zur Codierung „Keuchhusten“) zu nennen, die bei 5% (n=8) der Patienten dokumentiert waren. In der zweiten Gruppe werden die 15 (9%) Kinder aufgeführt, die unter Ernährungsproblematiken wie Übelkeit/Erbrechen litten.

Tabelle 8: Symptome der 171 hospitalisierten Pertussispatienten

Symptome	Patienten (n) ¹	Patienten (%) ²
<i>grippeähnliche Symptome</i>	8	5%
Husten	7	4%
Fieber	1	1%
<i>Ernährungsproblematik</i>	15	9%
Übelkeit/Erbrechen	6	4%
Ernährungsprobleme	9	5%

¹Anzahl der betroffenen Patienten. Jeder Patient wurde nur einmal gezählt.

²Anzahl der betroffenen Patienten in % aller 171 Patienten.

4.6 Diagnosen und Komplikationen

4.6.1 Primär- und Sekundär Diagnosen

4.6.1.1 Primär Diagnosen

Bei 147 der 171 Patienten wurde Pertussis als Primärdiagnose gestellt. Aus Tabelle 9 werden die ICD-10-Diagnosen der 24 Patienten (7%) ersichtlich, die Keuchhusten (ICD-10-Codierungen A37.0 und A37.9) als Nebendiagnose erhielten und dem zufolge eine andere Primärdiagnose hatten. Eingeteilt nach ICD-10-Kapiteln sind die Krankheiten des Atmungssystems mit 9% als zweithäufigste Hauptdiagnose zu beschreiben.

Tabelle 9: Übersicht über 171 Primär Diagnosen bei 171 hospitalisierten Pertussispatienten

Primär Diagnosen (ICD-10-Code als Text)	Patienten n (%)
<i>Pertussis</i>	147 (86%)
Krankheiten des Atmungssystems	15 (9%)
Andere infektiöse und parasitäre Krankheiten	3 (2%)
Symptome und abnorme klinische Laborbefunde	3 (2%)
Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	1 (1%)
Krankheiten des Verdauungssystems	1 (1%)
Perinatalperiode	1 (1%)
gesamt	171 (100%)

4.6.1.2 Sekundär Diagnosen

Die insgesamt 331 codierten Nebendiagnosen verteilten sich im Bereich einer Minimum-Maximum-Spanne von 0 bis 7 auf die 171 Patienten.

Abzüglich der 24 Patienten mit Pertussis als Nebendiagnose verbleiben 307 andere Sekundär Diagnosen, die in Tabelle 10 wiederum den bestehenden ICD-10-Kapiteln zugeteilt wurden. Pertussis ist hier 26-mal als Nebendiagnose aufgeführt, wird jedoch nur bei 24 Patienten als solche gewertet, da diese bereits A37.0 als Hauptdiagnose erhielten und somit eine Doppelcodierung aufweisen (siehe Abschnitt 4.2). Die mehrfache Nennung eines Patienten in verschiedenen Nebendiagnosegruppen ist möglich.

Tabelle 10: 331 Sekundär Diagnosen der 171 hospitalisierten Pertussispatienten, eingeteilt in die ICD-10-Kapitel

Sekundär Diagnose (ICD-10-Code als Text)	Nebendiagnose n (%)
Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen	99 (30%)
Krankheiten des Atmungssystems	64 (19%)
abnorme klinische Laborbefunde und Symptome	56 (17%)
<i>Pertussis</i>	26 (8%)*
Endokrine-, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	26 (8%)
andere infektiöse und parasitäre Krankheiten	22 (7%)
Perinatalperiode	9 (3%)
Krankheiten der Haut und Unterhaut	5 (2%)
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	4 (1%)
Schlüsselnummern für besondere Zwecke	4 (1%)
Psychische und Verhaltensstörungen	3 (1%)

Sekundärdiagnose (ICD-10-Code als Text)	Nebendiagnosen (%)
Krankheiten der Augen und der Augenanhangsgebilde	3 (1%)
Krankheiten des Verdauungssystems	3 (1%)
Krankheiten des Kreislaufsystems	2 (1%)
angeborene Fehlbildungen	2 (1%)
Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes	1 (0,3%)
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	1 (0,3%)
Verletzungen, Vergiftungen und andere Folgen äußerer Ursachen	1 (0,3%)
gesamt	331 (100%)

*26-mal als Nebendiagnose codiert, jedoch bei aufgrund von zweimaliger Doppelcodierung nur bei 24 Patienten als Sekundärdiagnose gewertet.

Alle als Primär- und Sekundär Diagnosen verschlüsselten ICD-10-Codes werden als klinische Diagnosen im Anhang (Anhangstabelle 1) angegeben.

4.6.2 Zuordnung der ICD-10-Diagnosen zu klinische Diagnosegruppen

An dieser Stelle erfolgt die Auflistung klinisch definierter übergeordneter Diagnosegruppen. Aus Tabelle 11 wird deutlich, dass die nichtinfektiösen respiratorischen Komplikationen bei 48 Patienten mit 29% die Hauptkomplikationsgruppe der Pertussispatienten darstellte. Des Weiteren waren Infektionen der unteren und oberen Atemwege (n=28; 16%), Stoffwechselstörungen (n=19; 11%), Hauterkrankungen (n=18; 11%) und Beschwerden des Gastrointestinaltraktes (n=10; 6%) die meist vertretenen Diagnosen und Komplikationen.

Tabelle 11: Diagnosen und spezifische Komplikationen bei 171 hospitalisierten Pertussispatienten

Diagnosen	Patienten (n)¹	Patienten (%)²
<i>Infektionen der oberen und unteren Atemwege³</i>	28	16%
Bronchitis (akute Bronchitis, Bronchitis, Bronchitis nicht als akut oder chronisch bezeichnet, chronische Bronchitis)	16	10%
Infektion der oberen Atemwege	6	4%
akute Pharyngitis/Rhinopharyngitis	3	2%
Otitis media	1	1%
Laryngitis	1	1%
Dysphagie	1	1%
sonstige Krankheiten der Atemwege	1	1%
Fremdkörper in Atemwegen	1	1%
<i>nicht-infektiöse respiratorische Komplikationen³</i>	48	29%
Apnoe	17	10%
Störungen der Atmung		
-Dyspnoe	3	2%
-Stridor	2	1%
<i>periodische Atmung</i>	1	1%
respiratorische Insuffizienzen		
- <i>respiratorische Insuffizienz</i>	26	16%
- <i>respiratorisches Versagen beim Neugeborenen</i>	3	2%
-Zyanose	3	2%
-Lungenkollaps	2	1%
- <i>akutes lebensbedrohliches Ereignis im Säuglingsalter</i>	1	1%
- <i>Atemnot beim Neugeborenen</i>	1	1%
<i>infektiöse respiratorische Komplikationen</i>	9	5%
Pneumonien (Bronchopneumonie, Lobärpneumonie, Pneumonie nicht näher bezeichnet, Pneumonie durch Staphylokokken, Pneumonien durch andere gram-negative Bakterien, sonstige bakterielle Pneumonien)	9	5%
<i>Krampfanfälle</i>	1	1%
<i>kardio-respiratorische Komplikationen³</i>	4	2%
Koma	1	1%
Synkope	1	1%
Herzrhythmusstörung	1	1%
Tachykardie	1	1%
Bradykardie	1	1%
<i>Konjunktivitis</i>	3	2%
<i>Infektionen durch andere Erreger³</i>	9	5%
akute Bronchitis/Bronchiolitis durch RS-Viren	2	1%
infektiöse Mononukleose	1	1%
Lebererkrankung bei infektiösen und parasitären Krankheiten	1	1%
<i>Staphylococcus aureus</i> mit Antibiotikaresistenzen	2	1%
Keimträger von Infektionskrankheiten	2	1%
Mykoplasmeninfektion	1	1%
<i>Haemophilus</i> und <i>Moraxella</i> als Krankheitsursache	2	1%

Diagnosen	Patienten (n) ¹	Patienten (%) ²
Stoffwechselstörungen³	19	11%
Störung des Kalziumstoffwechsels	1	1%
sonstige Störungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes, sowie des Säure-Base-Gleichgewichts		
-Hypoosmolarität und Hyponatriämie	2	1%
-Azidose	6	4%
Volumenmangel	14	8%
Hernia umbilicalis	1	1%
Erhöhung der Transaminasen-Werte und des Laktat-Dehydrogenase-Wertes	1	1%
Beschwerden des Gastro-Intestinaltraktes³	10	6%
Gastro-Enteritiden		
-Enteritis durch Rotaviren	3	2%
-Gastroenteritis durch Norovirus	1	1%
-Enteritis durch sonstige Viren	1	1%
-Virusbedingte Darminfektion	1	1%
Flatulenz	2	1%
Gastroenteritis/Kolitis	1	1%
Obstipation	1	1%
Hauterkrankungen³	18	11%
Hautinfektionen		
-Candidosen	11	7%
-Dermatitis vesicularis durch Herpes simplex Viren	1	1%
-Haut-/Schleimhautläsion durch Virusinfektion	1	1%
-Phlegmone an Fingern und Zehen	1	1%
Windeldermatitis	2	1%
atopisches Ekzem	1	1%
Urtikaria	1	1%

¹Anzahl der betroffenen Patienten. Jeder Patient wurde nur einmal gezählt.

²Betroffenen Patienten in % aller 171 Patienten.

³Keine Summe der Einzeldiagnosen. Mehrfachnennung eines Patienten in Untergliederung möglich.

4.6.3 Hauptkomplikationen und ihre Verteilung nach Altersgruppen

Nichtinfektiöse respiratorische Komplikationen traten bei 48, infektiöse respiratorische Komplikationen (entspricht dem Vorhandensein einer Pneumonie) bei neun der 171 Patienten auf. Somit waren insgesamt 54 Patienten der 171 Patienten von einer respiratorischen Komplikation, egal welcher Art, betroffen. Bei 14 Patienten wurde eine Dehydratation dokumentiert. Außerdem traten

kardio-respiratorische Komplikationen (n=4) und Krampfanfallsleiden (n=1) auf. Während respiratorische Komplikationen signifikant häufiger bei Säuglingen und Kleinkindern zu verzeichnen waren (P-Wert: 0,001), unterschied sich das Vorkommen einer Dehydratation allgemein signifikant zwischen den einzelnen Altersgruppen (P-Wert: 0,002): die meisten Dehydratationen betrafen die 1-Jährigen. 70% der Kinder mit respiratorischen Komplikationen (n=38) waren jünger als sechs Monate (siehe 1.5.4).

Tabelle 12: Hauptkomplikationen der 171 hospitalisierten Pertussispatienten und ihre Verteilung auf die Altersgruppen

Altersgruppe	nicht-infektiöse respiratorische Komplikationen	Pneumonien	kardio-respiratorische Komplikation	Dehydratation	Krampfanfälle
0- <2 Monate	21	2	1	1	0
2- <6 Monate	13	2	1	1	1
6- <9 Monate	0	0	0	3	0
9 Monate- <1 Jahr	4	1	0	0	0
1-Jährige	2	0	0	4	0
2-5-Jährige	3	1	0	2	0
6-9-Jährige	3	1	2	1	0
10-13-Jährige	2	1	0	1	0
14-16-Jährige	0	1	0	1	0
gesamt*	48 (28%)	9 (5%)	4 (2%)	14 (8%)	1 (1%)

*Summe. Jeder Patient wird in Untergliederung und in Gesamtwertung nur einmal gezählt.

Das Vorhandensein einer definierten Komplikation war mit einem P-Wert von 0,007 beziehungsweise <0,001 signifikant mit der Existenz einer Intensivco-dierung beziehungsweise einer längeren Hospitalisationsdauer assoziiert.

4.6.4 Respiratorische Komplikationen

Die Gruppe der nicht infektiösen respiratorischen Komplikationen stellt zahlenmäßig die meistgenannte Komplikation der Pertussispatienten dar. In Tabelle

13 werden die verschiedenen infektiösen und nicht-infektiösen respiratorischen Komplikationen in Korrelation zu den Alterskategorien näher beleuchtet.

76% der Patienten mit respiratorischen Komplikationen (n=41) waren jünger als ein Jahr, 41% (n=22) jünger als zwei Monate. Dies bedeutet, dass Säuglinge, die kleiner als zwei Monate sind, signifikant häufiger eine respiratorische Komplikation hatten, als Kinder, die älter oder gleich zwei Monate waren (P-Wert <0,001). Säuglinge, die jünger als zwei Monate waren, hatten signifikant häufiger (p=0,006) eine Apnoe. Median und IQR der Hospitalisationsdauer betragen bei Kindern ohne respiratorische Komplikation 5 (3-8), bei Patienten mit respiratorischer Komplikation 9,5 (6,3-19) Tage. Damit waren Kinder mit respiratorischen Schwierigkeiten signifikant länger (p<0,001) in stationärer Behandlung als Kinder ohne Atemprobleme (siehe auch Tabelle 8).

Tabelle 13: Übersicht über infektiöse und nicht-infektiöse respiratorische Komplikationen bei 171 hospitalisierten Pertussispatienten

Alterskategorie	respiratorische Komplikation	n	n gesamt
			54 (100%)
0- <2 Monate	Apnoe akute respiratorische Insuffizienz akute respiratorische Insuffizienz +Apnoe akute respiratorische Insuffizienz +Pneumonie respiratorisches Versagen respiratorisches Versagen +Apnoe respiratorisches Versagen +periodische Atmung Atemnot beim Neugeborenen Pneumonie	6 8 2 1 1 1 1 1 1	22 (41%)
2- <6 Monate	Apnoe akute respiratorische Insuffizienz akute respiratorische Insuffizienz+ Pneumonie respiratorische Insuffizienz +akutes lebensbedrohliches Ereignis im Säuglingsalter +Pneumonie respiratorische Insuffizienz +Apnoe +Dyspnoe Dyspnoe Zyanose Pneumonie	4 3 2 1 1 1 1 1	14 (26%)
6- <9 Monate	---	0	0 (0%)
9 Monate- <1 Jahr	Lungenkollaps +Pneumonie akute respiratorische Insuffizienz akute respiratorische Insuffizienz +Apnoe	1 1 1	5 (9%)

Alterskategorie	respiratorische Komplikation	n	n gesamt
	Stridor	1	
	Zyanose	1	
1-Jährige	Zyanose	2	2 (4%)
2-5-Jährige	Apnoe	1	3 (6%)
	akute respiratorische Insuffizienz +Dyspnoe	1	
	Pneumonie	1	
6-9-Jährige	akute respiratorische Insuffizienz	2	4 (7%)
	Apnoe	1	
	Pneumonie	1	
10-13-Jährige	akute respiratorische Insuffizienz	1	3 (6%)
	Stridor	1	
	Pneumonie	1	
14-16-Jährige	Pneumonie	1	1 (2%)

4.6.5 Charakteristika der Intensivpatienten

Von den 171 Patienten wurden insgesamt fünf Kinder (3%) intensivstationär behandelt. Von diesen fünf Patienten waren 80% (n=4) jünger als vier Monate, ein Patient (20%) war sechs Jahre alt. Kinder mit Atemschwierigkeiten wurden signifikant häufiger intensivmedizinisch betreut als solche ohne respiratorische Komplikationen (p=0,001). Vier der fünf Intensivpatienten waren männlich. Median und IQR der Krankenhausaufenthaltsdauer betragen für Intensivpatienten 19 (5,5-21) Tage. Somit waren diese signifikant länger hospitalisiert als Patienten, die auf der Normalstation behandelt wurden (Median: 6 Tage; IQR: 3-9 Tage) (Grafik 2).

Alle fünf intensivstationär betreuten Patienten wurden maschinell beatmet, zwei wurden zusätzlich einer intensivmedizinischen Komplexbehandlung unterzogen. Die Definitionen der OPS- und DRG-Intensivcodes sind unter 3.6 aufgeführt, die komplette Auflistung aller OPS- und DRG-Codes befindet sich im Anhang (Tabelle 3/4).

Kasuistiken der Intensivpatienten:

Patient 1: ein 16 Tage alter Junge, wurde im August 2007 mit der Primär-diagnose Keuchhusten durch *Bordetella pertussis* (A37.0) für 22 Tage stationär aufgenommen. Als weitere Nebendiagnosen wurden ein respiratorisches Versagen beim Neugeborenen und eine Apnoe dokumentiert. Der Patient musste länger als 120 Stunden maschinell beatmet werden (DRG-Code: P06A; OPS-Codes: 8-701, 8-711.1).

Patient 2 war ein 24 Tage alter Junge, der im März 2007 ebenfalls mit der Hauptdiagnose A37.0 vier Tage hospitalisiert wurde. Bei ihm wurde die Sekundär-diagnose einer akuten respiratorischen Insuffizienz codiert. Der Junge musste mehr als 24 Stunden beatmet werden (DRG-Code: P60B).

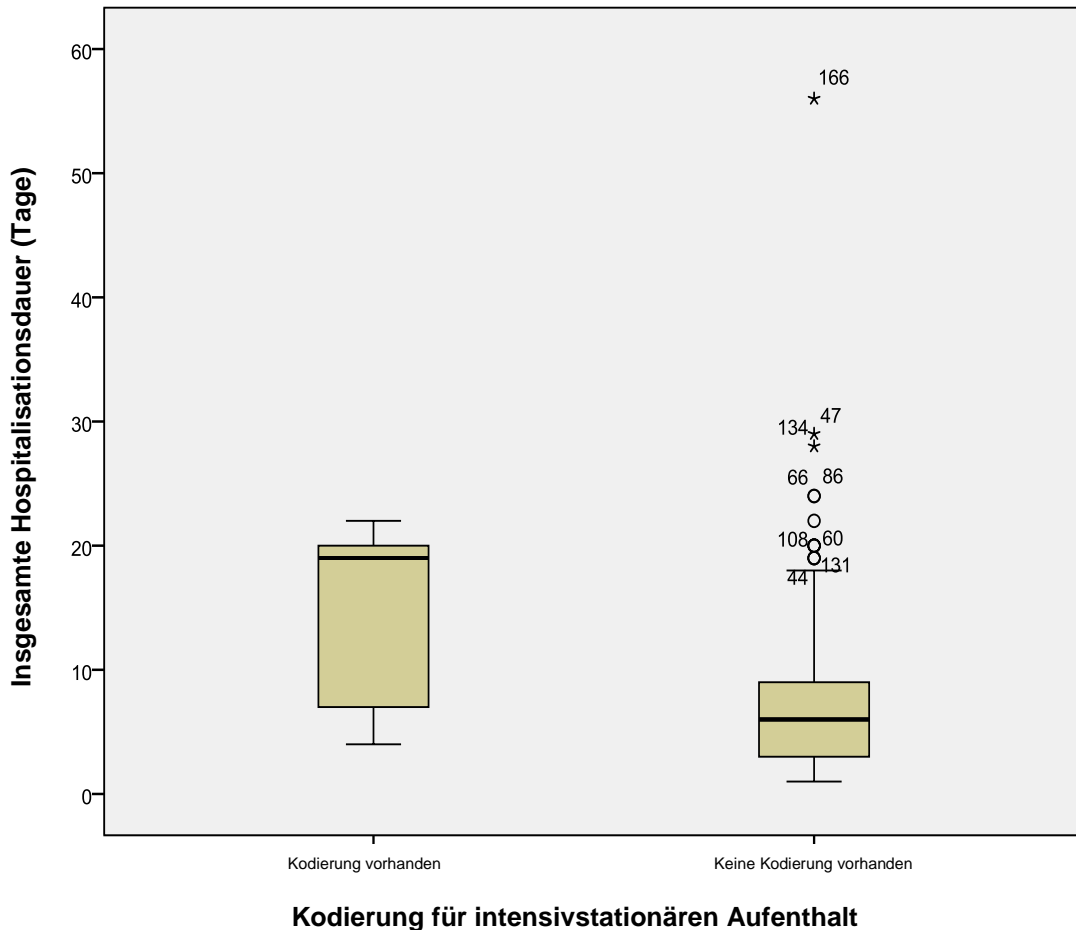
Patient 3 war ein 75 Tage alter Junge, bei dem die Hauptdiagnose A37.0 gestellt wurde. Er wurde im Januar 2007 für 20 Tage stationär aufgenommen. Weitere bei ihm gestellte Nebendiagnosen waren eine akute respiratorische Insuffizienz, ein akutes lebensbedrohliches Ereignis und eine Pneumonie. Der Junge wurde neben einer 95 bis 250 Stunden dauernden maschinellen Beatmung einer intensivmedizinischen Komplexbehandlung unterzogen (DRG-Code: A13E; OPS-Code: 8-701).

Patientin 4 war ein Mädchen, das 19 Tage alt war und im Juni 2008 19 Tage hospitalisiert wurde. Bei ihr waren die Primärdiagnose A37.0 und die Sekundär-diagnosen akute respiratorische Insuffizienz, Pneumonie, angeborener Herzfehler, Krämpfe, Hybernatriämie, *Staphylococcus aureus* mit Antibiotikaresistenzen dokumentiert. Auch sie wurde 95 bis 250 Stunden maschinell beatmet und komplex intensivmedizinisch betreut (DRG-Code: A13E; OPS-Codes: 8-701, 8-711.2, 8-980.3).

Patient 5 war ein sechs Jahre alter Junge, der im Oktober 2007 sieben Tage stationär behandelt wurde. Pertussis, beziehungsweise Keuchhusten, nicht näher bezeichnet (A37.9) war bei ihm neben einer akuten respiratorischen Insuffizienz, Koma, Fieberkrämpfen, einer Infektion der oberen Atemwege und Dehydratation als Sekundärdiagnose verzeichnet. Als Hauptdiagnose wurde

eine bakterielle Infektion gestellt. Der Patient wurde ebenfalls maschinell beatmet (OPS-Code: 8-711.1).

Grafik 2: Vergleich der Hospitalisationsdauer von Intensiv- und Normalstationpatienten bei 171 hospitalisierten Pertussispatienten



4.7 Vorbestehende Grunderkrankungen

Insgesamt waren 26 Grunderkrankungen codiert, die sich auf 23 (13,5%) der 171 Kinder verteilten, das heißt 21 von 23 Kindern hatten eine, einer von 23 Patienten zwei und ein weiterer von 23 drei Grunderkrankungen. Der erste Patient hatte sowohl eine Atemwegserkrankung, als auch eine Entwicklungsstörung. Der zweite Patient litt unter einer Lungen- und Atemwegserkrankung, einer Verhaltensstörung und einer anatomischen Fehlbildung.

Zu den häufigsten Grunderkrankungen gehörten Lungen-/Atemwegserkrankungen (n=7; 4%), sowie Herzerkrankungen, Entwicklungsstörungen, psychische-/Verhaltensstörungen und Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe, die alle bei jeweils 4 (2%) der Patienten auftraten. Außerdem wurde bei jeweils einem Patienten (1%) eine anatomische Fehlbildung, eine endokrinologische Erkrankung und eine Magen-/Darmerkrankung codiert.

Kinder mit einer chronischen Lungen- beziehungsweise Atemwegserkrankung wiesen nicht signifikant häufiger eine respiratorische Komplikation auf als Kinder ohne eine solche Erkrankung. Auch entwickelten Patienten mit einer der in Tabelle 14 aufgeführten Grunderkrankungen nicht signifikant öfter eine definierte Komplikation. Ferner war bei Kindern mit einer vorbestehenden Grunderkrankung kein signifikant längerer stationärer Aufenthalt zu verzeichnen als bei Kindern ohne Vorerkrankung.

Tabelle 14: Vorbestehende Grunderkrankungen bei 23 (13,5%) von 171 hospitalisierten Pertussispatienten: Übersicht

Grunderkrankung	Patienten (n)¹	Patienten (%)²
Lungen-/Atemwegserkrankung	7	27%
Herzerkrankung	4	15,4%
Entwicklungsstörung	4	15,4%
psychische-/Verhaltensstörung	4	15,4%
Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	4	15,4%
anatomische Fehlbildung	1	3,8%
endokrinologische Erkrankung	1	3,8%
Magen-/Darmerkrankung	1	3,8%
Gesamtzahl an Grunderkrankungen³	26	100%

¹Anzahl der betroffenen Patienten. Jeder Patient wurde nur einmal gezählt.

²Betroffenen Patienten in % aller 23 Patienten mit einer oder mehreren Grunderkrankungen.

³Summe aller Grunderkrankungen. Mehrfachnennung eines Patienten in Untergliederung möglich

Tabelle 15: Vorbestehende Grunderkrankungen bei 23 (13,5%) von 171 hospitalisierten Pertussispatienten

Grunderkrankungen	Patienten (n)¹	Patienten (%)²
<i>Herzerkrankungen³</i>	4	2%
Sick-Sinus-Syndrom	2	1%
angeborener Herzfehler	2	1%
<i>Lungen-/Atemwegserkrankungen³</i>	7	4%
Lungenerkrankungen		
-vorwiegend allergisches Asthma bronchiale	2	1%
-Mischformen des Asthma bronchiale	2	1%
-Lungenfibrose	1	1%
Atemwegserkrankungen		
-allergische Rhinopathie	2	1%
-chronische Pansinusitis	1	1%
-chronische Rhinitis	1	1%
<i>anatomische Fehlbildungen</i>	1	1%
Juvenile Osteochondrose	1	1%
<i>Entwicklungsstörung³</i>	4	2%
Ausbleiben der erwarteten physiologischen Entwicklung	3	2%
schwere kognitive Funktionseinschränkung	1	1%
mittelschwere motorische Funktionseinschränkung	1	1%
<i>endokrinologische Erkrankungen³</i>	1	1%
Typ-I-Diabetes	1	1%
Hypopituitarismus	1	1%
<i>psychische-/Verhaltensstörungen³</i>	4	2%
somatoforme autonome Funktionsstörung	1	1%
einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	1	1%
Fütterstörung im frühen Kindesalter	1	1%
Adipositas	2	1%
<i>Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe³</i>	4	2%
Neutropenie	1	1%
Leukozytenkrankheit	1	1%
Selektiver IgA-Mangel	1	1%
Anämie	1	1%
<i>Magen-/Darmerkrankungen</i>	1	1%
gastroösophageale Refluxkrankheit mit Ösophagitis	1	1%
Anzahl Patienten total mit Grunderkrankung/en	23	14%

¹Anzahl der betroffenen Patienten. Jeder Patient wurde nur einmal gezählt.

²Betroffenen Patienten in % aller 23 Patienten mit einer oder mehreren Grunderkrankungen.

³Summe der Patienten, nicht der einzelnen Grunderkrankungen.

Mehrfachnennung eines Patienten in Untergliederung möglich.

4.8 Vergleich von Patienten mit unterschiedlicher ICD-10-Pertussiscodierung

4.8.1 Patienten mit ICD-10-Diagnose Keuchhusten durch *Bordetella pertussis* (A37.0) und Keuchhusten, nicht näher bezeichnet (A37.9)

Von den 147 Patienten, die Pertussis als Primärdiagnose hatten, waren 101 (69%) mit der Codierung A37.0 und 46 (31%) mit A37.9 versehen. Der Altersmedian der Säuglinge unter einem Jahr in Tagen (n=109) war bei den Patienten mit A37.0 als Hauptdiagnose mit 83 Tagen nicht signifikant niedriger ist als bei den Patienten mit der Primärdiagnose A37.9 (p=0,327).

Auch die Dauer der Hospitalisation unterschied sich signifikant zwischen den ICD-10-Pertussiscodierungen A37.0 und A37.9 (p=0,022).

In Tabelle 16 sind weitere, in ihrem Verhalten zur Hauptdiagnose A37.0 oder A37.9 variierende Parameter zu entnehmen. Der Vergleich zwischen den beiden ICD-10-Codierungen ergab in keinem weiteren Kriterium eine signifikante Unterscheidung.

Tabelle 16: Bezug der ICD-10-Pertussiscodierungen von 147 der 171 hospitalisierten Pertussispatienten mit Pertussis als HD auf verschiedene relevante Variablen

zu untersuchende Variable	A 37.0 Keuchhusten durch <i>Bordetella</i> Pertussis	A 37.9 Keuchhusten, nicht näher bezeichnet	P-Wert*
n	101 (69%)	46 (31%)	-
Alter für Kinder <1 Jahr (n=109) in Tagen: Median (IQR)	83 (44,5-160,5)	105 (55-67,5)	0,327
Alter in Monaten: Median (IQR)	4 (1-12)	3,5 (1,8-7,5)	0,975
Alterskategorien			
0- <2 Monate	27	11	
2 Monate- <1 Jahr	46	25	
1-5-Jährige	14	5	
6-16-Jährige	14	5	0,791
Geschlecht:			
männlich	48	22	
weiblich	53	24	1,0

zu untersuchende Variable	A 37.0 Keuchhusten durch <i>Bordetella Pertussis</i>	A 37.9 Keuchhusten, nicht näher bezeichnet	P-Wert*
Hospitalisationsdauer in Tagen: Median (IQR)	7 (4-10,5)	5 (3-8,3)	0,022
n Sekundär Diagnosen:			
0- ≤3	66	37	
>3	35	9	0,081

*Berechnung des P-Wertes mittels exaktem Test nach Fisher beziehungsweise Chi-Quadrat-Test oder des Mann-Whitney-U-Tests

4.8.2 Patienten mit ICD-10-Diagnose Keuchhusten durch *Bordetella parapertussis* (A37.1) und Keuchhusten durch sonstige *Bordetella* Spezies (A37.8)

Insgesamt wurden zusätzlich sieben der ursprünglich 178 Patienten mit A37.1 oder A37.8 als Haupt- oder Nebendiagnose gemeldet: A37.1 war einmal Primär- und zweimal Sekundär diagnose, A37.8 jeweils zweimal Hauptbeziehungsweise Nebendiagnose.

Kasuistiken der sieben hospitalisierten Pertussispatienten mit A37.1 (*Bordetella parapertussis*) oder A37.8 (andere *Bordetella* spezies) als Primär- oder Sekundär diagnose:

Patientin 1, ein 56 Tage altes Mädchen, hatte die Hauptdiagnose Keuchhusten durch *Bordetella parapertussis* (A37.1). Als Nebendiagnosen waren eine Mikrozephalie, eine akute respiratorische Insuffizienz, Phlegmone und eine Candidose dokumentiert. Das Kind war im Februar 2007 15 Tage hospitalisiert. Als Prozedur war ein Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf (OPS-Code: 8-930) angegeben.

Patientin 2 war ein drei Jahre altes Mädchen, bei dem A37.1 (*Bordetella parapertussis*) neben einer Ernährungsproblematik als Sekundär diagnose

verzeichnet war. Hauptdiagnose war eine Gastroenteritis. Die stationäre Aufenthaltsdauer im April 2008 betrug zwei Tage.

Patient 3 war ein 105 Tage alter Junge, der im März 2007 vierzehn Tage stationär aufgenommen wurde. Auch bei ihm war A37.1 (*Bordetella parapertussis*) neben einer Lobärpneumonie als Nebendiagnose aufgeführt, Primärdiagnose war eine akute Bronchitis durch RS-Viren. Er wurde ebenfalls einem Atmung-, Herz- und Kreislauf-Monitoring unterzogen (OPS-Code: 8-930).

Patientin 4, ein 79 Tage altes Mädchen, war im November 2007 acht Tage hospitalisiert. Bei ihr wurden die Hauptdiagnose Keuchhusten durch sonstige *Bordetella* Spezies (A37.8) und die Nebendiagnosen Zyanose, Dyspnoe und Husten gestellt.

Patient 5 war ein 27 Tage alter Junge. Bei ihm wurden A37.8 (Keuchhusten durch sonstige *Bordetella* Spezies) als Primärdiagnose und Ernährungsprobleme als Sekundärdiagnose dokumentiert. Er wurde im Dezember 2007 vier Tage hospitalisiert.

Patientin 6 war ein vierzehn Jahre altes Mädchen, das im März 2008 drei Tage stationär behandelt wurde. Sie hatte die Nebendiagnosen A37.8 (Keuchhusten durch sonstige *Bordetella* Spezies) und Diabetes. Als Hauptdiagnose wurde eine Herpes-genitalis-Infektion beschrieben.

Patient 7, ein vier Jahre alter Junge, war im November 2008 vierzehn Tage hospitalisiert. Als Primärdiagnose war eine Pneumonie durch *Streptococcus pneumoniae* codiert. Die Nebendiagnosen lauteten wie folgt: A37.8 (Keuchhusten durch sonstige *Bordetella* Spezies), Kardiomyopathie, Zustand nach Organtransplantation, angeborener Herzfehler, Trikuspidal- und Mitralklappeninsuffizienz, Immunkomprimittierung, chronische Nierenkrankheit, ADS, Fütterstörung im frühen Kindesalter, Erbrechen, Ernährungsprobleme, Hypertrichose, Melaninhyperpigmentierung und Alkalose.

4.9 Inzidenzschätzungen zu Pertussishospitalisationen in Bayern

4.9.1 Inzidenz von Pertussishospitalisationen in Bayern

Anhand der übermittelten Pertussishospitalisations- und Bettenanzahlen der an der Studie teilnehmenden Pädiatrien wurden Inzidenzberechnungen für alle bayerischen Kinderkliniken (2007: n=37, Betten: n=2,952 entsprechen 100%; 2008: n=36, Betten: n=2.942 entsprechen 100%) durchgeführt. Für 2007 meldeten 27 Kinderkliniken (Betten: n=2.505=85%) insgesamt 109 Pertussisfälle, für 2008 wurden von 25 Pädiatrien (Betten: n=2.417=82%) 62 Pertussishospitalisationen angegeben. So lassen sich, bezogen auf die Bettenzahlen aller bayerischen Pädiatrien, Fallzahlen von 128 für 2007 beziehungsweise 75 für das Jahr 2008 für Kinder unter 17 Jahren hochrechnen. Hinsichtlich der Einwohnerzahlen der bayerischen Kinder unter 17 Jahren von 2.100.489 im Jahr 2007 und 2.065.528 für 2008, ergaben sich Inzidenzen von 6.1 beziehungsweise 3.4 Pertussishospitalisationen pro 100.000 Kinder unter 17 Jahren für 2007 beziehungsweise 2008 (siehe Grafik 3). Der Mittelwert für beide Jahre betrug 4.8 Pertussishospitalisationen pro 100.000 Kinder unter 17 Jahren (Tabelle 18).

Beschränkt man die Auswertung der Keuchhustenfälle auf bayerische Kinder unter fünf Jahren, wurde eine Inzidenz von 18.5 beziehungsweise 12.5 Pertussishospitalisationen pro 100.000 Kinder ermittelt. Der Mittelwert kann mit 15.5 Keuchhustenhospitalisationen pro 100.000 angegeben werden.

Für Säuglinge unter einem Jahr errechnete sich mit 82.2 beziehungsweise 52.3 Pertussishospitalisationen pro 100.000 Kinder für 2007 beziehungsweise 2008 die zweithöchste Keuchhusteninzidenz. Der Mittelwert beläuft sich auf 67.3 pro 100.000.

Die höchste Pertussisinzidenz war bei den Säuglingen unter zwei Monaten zu verzeichnen. 2007 lässt sich diese mit 184, 2008 mit 90 angeben. So ergab sich für beide Studienjahre im Mittel eine Inzidenz von 109 (Tabelle 18).

Da die Qualitätsberichte der bayerischen Kinderkliniken nur alle zwei Jahre vorgelegt werden, waren nur für 2008 die Fallzahlen aller bayerischen

Pädiatrien verfügbar. Aus diesem Grund gelten für diese Auswertungen 2007 die gleichen Fallzahlen wie 2008.

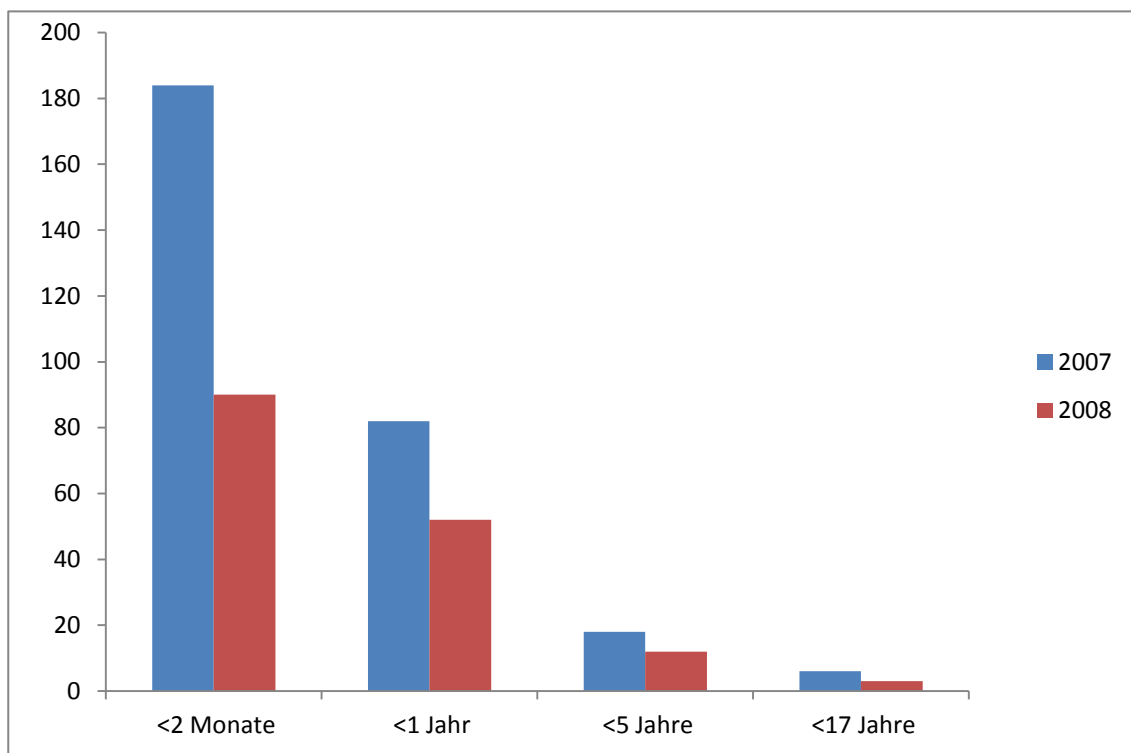
Tabelle 17: Grundlagen zu Inzidenzberechnungen von Pertussishospitalisationen in Bayern

	2007	2008
Einwohner <2 Monate in Bayern (n)	17.934	17.816
Einwohner <1 Jahr in Bayern (n)	107.605	106.898
Einwohner <5 Jahre in Bayern (n)	548.051	542.768
Einwohner <17 Jahre in Bayern (n)	2.100.489	2.065.528
Anzahl der teilnehmenden Kliniken (n)	27	25
Bettenanzahl der teilnehmenden bayerischen Pädiatrien (n; % Bettenzahl aller bayerischen Kliniken)	2.506 (85%)	2.417 (82%)
Anzahl aller bayerischen Pädiatrien (n)	37	36
Bettenanzahl aller bayerischen Pädiatrien (n; %)	2.952 (100%)	2.942 (100%)
Fallzahlen der teilnehmenden bayerischen Pädiatrien (n; % Fallzahlen aller bayerischen Pädiatrien)	120.431 (84%)	116.490
Fallzahlen aller bayerischen Pädiatrien (n; %)	143.277 (100%)	143.277 (100%)
<i>Pertussis Patienten der teilnehmenden Krankenhäuser</i>		
Pertussishospitalisationen <2 Monate (n)	28	13
Pertussishospitalisationen <1 Jahr (n; % Pertussishospitalisationen <17 Jahre)	75(69%)	46(74%)
Pertussishospitalisationen <5 Jahre (n)	86	56
Pertussishospitalisationen <17 Jahre (n)	109 (100%)	62 (100%)
<i>hochgerechnete Anzahl von Pertussis-Patienten aller bayerischen Krankenhäuser (auf Bettenzahl bezogen)</i>		
Pertussishospitalisationen <2 Monate (n)	33	16
Pertussishospitalisationen <1 Jahr (n)	88	56
Pertussishospitalisationen <5 Jahre (n)	101	68
Pertussishospitalisationen <17 Jahre (n)	128	75
<i>hochgerechnete Anzahl von Pertussis-Patienten aller bayerischen Krankenhäuser (auf Patientenzahl bezogen)</i>		
Pertussishospitalisationen <2 Monate (n)	33	16
Pertussishospitalisationen <1 Jahr (n)	89	57
Pertussishospitalisationen <5 Jahre (n)	102	70
Pertussishospitalisationen <17 Jahre (n)	130	76

Tabelle 18: Inzidenzberechnungen von Pertussishospitalisationen in Bayern 2007 und 2008

Inzidenzberechnungen (hochgerechnet nach Bettenzahlen)	2007 n	2008 n
Pertussishospitalisationen/100.000 <2 Monate	184	90
Pertussishospitalisationen/100.000 <1 Jahr	82	52.3
Pertussishospitalisationen/100.000 <5 Jahre	18.5	12.5
Pertussishospitalisationen/100.000 <17 Jahre	6.1	3.4

Grafik 3: Inzidenzen von Pertussishospitalisationen (n/100.000 Kinder/Jahr) in Bayern 2007 und 2008



4.9.2 Vergleich der ICD-10-Daten mit Krankenhausdiagnosestatistik

Um die Studiendaten mit den Daten der Krankenhausdiagnosestatistik vergleichen zu können, wurden nur die Patienten ausgewählt, deren Parameter mit der Falldefinition der Krankenhausdiagnosestatistik übereinstimmen. Für

diese Gegenüberstellung wurden damit ausschließlich die Patienten einbezogen, die in Bayern stationär behandelt wurden, bei denen Pertussis als Hauptdiagnose (A37.0: Keuchhusten durch *Bordetella pertussis*; A37.9: Keuchhusten, nicht näher bezeichnet) gestellt wurde und die unter 15 Jahre alt waren (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010).

Folgendes Ergebnis kann festgehalten werden: die ICD-10-Studie erfasste nach oben aufgeführter abgeänderter Falldefinition 2007 87, 2008 56 Patienten. Hochgerechnet auf alle bayerischen Pädiatrien können somit für 2007 beziehungsweise 2008 Pertussisfallzahlen von 103 beziehungsweise 68 registriert werden.

Demgegenüber präsentierte das Bundesamt für Statistik für 2007 eine Fallzahl von 124, 2008 von 70 Patienten (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010). Im Vergleich zu den Daten des Bundesamtes war der prozentuale Anteil der hochgerechneten Anzahl an Pertussishospitalisationen unter 1-jähriger in dieser ICD-10-Studie wesentlich höher: 2007 waren 90 (87%) der Patienten jünger als ein Jahr, 2008 62 (91%). In Analogie hierzu legt das Bundesamt für Statistik folgende Daten vor: 2007 waren 93 (75%) der 130 Kinder unter 15 Jahren jünger als 1 Jahr, 2008 trifft dies für 52 (74%) der 70 unter 15-jährigen zu.

Tabelle 19: Gegenüberstellung unserer Studiendaten mit denen der Krankenhausdiagnosestatistik

	2007 n	2008 n
<i>Pertussisfälle der an ICD-10Studie teilnehmenden Pädiatrien ¹</i>		
Pertussis-Patienten gesamt	87	56
Pertussis-Patienten <1 Jahr	76	51
<i>hochgerechnete Anzahl unserer Pertussis-Patienten auf alle bayerischen Pädiatrien (auf Bettenzahl bezogen) ¹</i>		
Pertussis-Patienten gesamt	103	68
Pertussis-Patienten <1 Jahr	90	62
<i>Pertussisfälle in Bayern ^{1, 2}</i>		
Pertussis-Patienten gesamt	124	70
Pertussis-Patienten <1 Jahr	93	52

¹Falldefinition: Pertussis als HD, Alter <15 Jahre

²Daten der Krankenhausdiagnosestatistik (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010): Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000; Behandlungsort: Bayern; Alter: <15 Jahre bzw. <1 Jahr; (Haupt-) Diagnose A37.0 oder A37.9)

4.9.3 Bezug der Fallzahlen der einzelnen Regierungsbezirke zur Impfquote

Insgesamt waren für beide Studienjahre 2007 und 2008 in Oberbayern mit 77 Patienten die größten Fallzahlen Gesamtbayerns zu verzeichnen. Nach Hochrechnung der Anzahl der Pertussishospitalisationen anhand der Bettenzahlen der oberbayerischen teilnehmenden Kinderkliniken ergab sich eine Inzidenz von 6.8 Pertussishospitalisationen pro 100.000 Kinder unter 17 Jahren. Somit war in Oberbayern, dem Regierungsbezirk mit der niedrigsten Impfquote (88,2%), die höchste Pertussisinzidenz zu beobachten.

Der bayerische Regierungsbezirk Mittelfranken meldete 2007 und 2008 bei Existenz einer hohen Durchimpfungsrate von 92,0% mit 2.4 die niedrigste Inzidenz an Pertussishospitalisationen pro 100.000 Einwohner unter 17 Jahren.

Am Beispiel Niederbayern wird jedoch deutlich, dass eine Korrelation zwischen Inzidenz und Impfquote nicht in allen Regierungsbezirken festzu-

stellen ist. Niederbayern zeigte mit 6.8 Pertussishospitalisationen pro 100.000 Einwohner unter 17 Jahren die zweithöchste Inzidenz Gesamtbayerns auf und hatte mit 93,1% gleichzeitig die höchste Durchimpfungsrate zu verzeichnen.

Weitere Daten zu Durchimpfungsraten, Inzidenzen und Fallzahlen der anderen Regierungsbezirke Bayerns sind Tabelle 20 zu entnehmen.

Tabelle 20: Verteilung der 171 hospitalisierten Pertussispatienten der Jahre 2007 und 2008 auf die bayerischen Regierungsbezirke und ihr Bezug zu den Durchimpfungsraten

Regierungsbezirk	beteiligte Kliniken	Bettenzahl der teilnehmenden Kliniken	Bettenzahl gesamt	Einwohnerzahl <17 Jahre ¹	Patienten der beteiligten Kliniken	Patienten (auf Bettenzahl hochgerechnet)	Inzidenzberechnung (hochgerechnet nach Bettenzahl)	durchschnittliche Durchimpfungsrate (%) ²
<i>Oberbayern</i>	15	1473	1847	1.424.515	77	97	6.8	88,2
<i>Niederbayern</i>	4	352	532	408.012	18	27	6.6	93,1
<i>Oberpfalz</i>	6	564	574	366.948	11	11	3.0	92,1
<i>Oberfranken</i>	7	352	352	347.301	16	16	4.6	90,7
<i>Mittelfranken</i>	6	794	934	552.371	11	13	2.4	92,0
<i>Unterfranken</i>	8	694	704	439.165	19	19	4.3	92,1
<i>Schwaben</i>	6	694	862	627.705	19	24	3.8	90,7
total	52	4923	5805	4.166.017	171	206	4.5	91,3

¹Stand des Bundesamtes für Statistik (19.08.2010) (Bundesamt Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2010)

²Quelle: Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit; Schuleingangsuntersuchungen 2006/2007 (Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit)

5 Diskussion

Trotz hoher Durchimpfungsraten ist Pertussis weltweit die Ursache schwerer Krankheitsverläufe mit möglicher Todesfolge hauptsächlich im ersten Lebenshalbjahr. Um Präventionsstrategien zum Schutz vor allem von Säuglingen und Kleinkindern entwickeln zu können, sind Langzeitbeobachtungen zu Pertussis von großer Bedeutung. Indem aus den Jahren 2007 und 2008 von bayerischen Kinderkliniken ICD-10-Daten stationär behandelter Pertussispatienten abgefragt wurden, konnten in dieser 2-jährigen Studie die Hospitalisationsrate, die Inzidenz, der Schweregrad und die Komplikationen von *Bordetella pertussis* Erkrankungen von Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren in Bayern erfasst werden.

5.1 Altersverteilung der hospitalisierten Pertussispatienten

Von den 171 hospitalisierten Patienten mit Pertussis dieser Studie waren 71% (n=121) jünger als ein Jahr, 60% (n=102) jünger als sechs Monate. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen zweier früherer deutscher Studien, die zuvor von der Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen (ESPED), einem aktiven Surveillance-System, durchgeführt wurden. Bei der ersten ESPED-Studie von 1993 bis 1996, die die Anzahl an Pertussishospitalisationen unter 16-jähriger Kinder und Jugendlicher mit einer spezifischen Komplikation, Pneumonie, Enzephalopathie, beatmungsbedürftige Apnoen, Tod, erfasste, waren 57% (n=124) der 216 Pertussispatienten jünger als ein Jahr, 51% (n=110) jünger als sechs Monate (Herzig et al. 1998). Dies zeigt, dass von 1993 bis 1996 ein höherer Prozentsatz über 1-jähriger (43%) stationär behandelt werden musste als in unserer Studie (29%). Zurückzuführen ist dies auf den nur langsamen Anstieg des Durchimpfungsgrades nach der Wiedereinführung der allgemeinen Impfeempfehlung 1991 bis zum Aufkommen der azellulären Pertussisimpfstoffe 1995 (STIKO Epidemiologisches Bulletin 2006). Ein ähnliches Ergebnis erzielte die ESPED-Folgestudie von 1997 bis 2000. Diese gliederte sich in zwei Studienabschnitte mit unterschiedlichen Falldefinitionen des Patientenkollektivs. Der erste Studienteil ist im Zeitraum 1997 bis 1998

anzusiedeln und registrierte ebenfalls Pertussishospitalisationen unter 16-jähriger Kinder mit und ohne Komplikation und besitzt damit eine ähnliche Falldefinition zu dieser ICD-10-Studie. 70% (n=525) der 754 Fälle waren jünger als ein Jahr, 60% (n=448) jünger als sechs Monate (Juretzko et al. 2001). Im zweiten Studienabschnitt von 1997 bis 2000 wurde die Falldefinition der Pilotstudie von 1993 bis 1996 komplett übernommen. Die einzige Ausnahme war, dass alle Apnoen, nicht nur die beatmungspflichtigen, als definierte Komplikation gewertet wurden. Als Resultat war zu verzeichnen, dass 75% (n=345) der 462 Hospitalisierten jünger als ein Jahr und 68 (n=313) jünger als sechs Monate waren (Juretzko Heinrich-Heine-Universität 2004).

5.2 Darstellung und Altersabhängigkeit der Komplikationen

Respiratorische Komplikationen waren die häufigste Pertussis-induzierte Komplikationsart in dieser ICD-10-Studie: 32% (n=54) der Patienten entwickelten im Verlauf ihrer Hospitalisation eine infektiöse oder nicht infektiöse respiratorische Komplikation. Unter anderem wurden bei 10% (n=17) das Auftreten einer Apnoe beobachtet. Diese Zahlen entsprechen in etwa den Studienergebnissen von Stojanov et al. aus den Jahren 1993-1995, welche Apnoen bei 12% der hospitalisierten Pertussisfälle dokumentierten (Stojanov et al. 2000). In den beiden bereits erwähnten deutschen Studien waren höhere Raten respiratorischer Komplikationen zu verzeichnen. Herzig et al. untersuchten im Rahmen einer ESPED-Studie von 1993 bis 1996 alle hospitalisierungspflichtigen Pertussisfälle mit mindestens einer Komplikation. Sie beschrieben das Auftreten von beatmungspflichtigen Apnoen bei 14% der Patienten (Herzig et al. 1998). In der zugehörigen ESPED-Folgestudie von Juretzko et al. von 1997-2000 wurden Apnoen bei 21% der Patienten dokumentiert (Juretzko et al. 2001). Als Grund für die höhere Komplikationslast in beiden ESPED-Studien ist die Ärzteabhängigkeit des ESPED-Systems und damit die häufigere Dokumentation schwerverlaufender Pertussiserkrankungen aufzuführen. In ICD-10-Studien werden hingegen alle Fälle erfasst (siehe auch Methodenkritik).

Des Weiteren wurden bei 5% (n=9) der Patienten in der hier vorgestellten ICD-10-Studie Pneumonien als respiratorische Komplikation codiert. Dieser Wert ist vergleichbar mit den Resultaten von Stojanov et al., die bei 6% der hospitalisierten Pertussispatienten eine Pneumonie beschrieben (Stojanov et al. 2000). Auch O'Brien et al. meldeten in ihrer Studie von 1996-1999 bei 6% aller Fälle eine Pneumonie als Komplikation (O'Brien et al. 2005). Juretzko et al. beobachteten bei 28%, Herzig et al. sogar bei 81% der hospitalisierten Pertussisfälle das Vorkommen einer Pneumonie (Herzig et al. 1998, Juretzko et al. 2001). Als Begründung für den höheren prozentualen Anteil an Komplikationen in den Studien von Herzig et al. und Juretzko et al. dient die Tatsache, dass bei ESPED-Studien schwere Erkrankungen eher gemeldet und damit dringlicher ins Erinnerungsvermögen gerufen werden als bei ICD-10-Studien. Das bedeutet, dass das ESPED-System den Schweregrad der Erkrankungen sensitiver erfasst als das ICD-10-System.

Als die am häufigsten dokumentierte respiratorische Komplikation ist mit 16% (n=26) die respiratorische Insuffizienz in der hier vorgestellten ICD-10-Studie aufzuführen.

Besonders auffällig in der hier vorgestellten ICD-10-Studie ist, dass 41% (n=22) der Kinder mit respiratorischen Komplikationen jünger als zwei Monate waren, 65% (n=35) waren jünger als sechs Monate. Außerdem hatten diese Patienten mit einem Median von 9,5 Tagen (IQR: 6-19) eine signifikant längere Hospitalisationsdauer als Patienten ohne respiratorische Komplikationen. In Übereinstimmung mit einer kanadischen Studie wurden auch in unserer Studie 82% (n=14) der Apnoen bei Säuglingen unter sechs Monaten beschrieben (Gordon et al. 1994). Das Supplementary Pertussis Surveillance System ermittelte, dass Pertussispatienten jungen Alters allgemein ein höheres Risiko für das Auftreten einer Apnoe und für die Notwendigkeit einer Hospitalisation aufwiesen (Tanaka et al. 2003).

Zwar wurden im Verlauf unserer Studie keine Pertussis-assoziierten Todesfälle beobachtet, fünf Patienten (3%) mussten jedoch aufgrund einer respiratorischen Komplikation intensivstationär betreut und beatmet werden. In

einer amerikanischen Studie, die 69 an Pertussis erkrankte Säuglinge unter einem Jahr untersuchte, zeigte sich, dass 12% der Säuglinge einer mechanischen Beatmung und 4% der Patienten einer extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) unterzogen werden mussten (Bhatt et al. 2007). Ähnliche Resultate erhielten Somerville et al., aus deren Studie aus den Jahren 2004-2005 von 110 an Keuchhusten erkrankten Säuglingen unter einem Jahr hervorging, dass 7% der Patienten in eine Intensivstation eingewiesen werden mussten, 3% erhielten eine assistierte Beatmung (Somerville et al. 2007). Gordon et al. beschrieben von 1980-1990 mit 8% einen vergleichbar hohen Anteil an Personen, die intensivmedizinisch behandelt werden mussten (Gordon et al. 1994). Zwei der Intensivpatienten unserer ICD-10-Studie waren jünger als einen Monat, jeweils ein Säugling war zwei beziehungsweise drei Monate alt und ein weiteres Kind sechs Jahre alt. Halperin et al. konstatierten in ihren Untersuchungen von 1991-1997, dass Säuglinge, die jünger als sechs Monate waren, mit 19,2% häufiger intensivmedizinisch betreut werden mussten als ältere Kinder (4,9%) (Halperin et al. 1999). In einer weiteren Studie von Crowcroft et al. aus den Jahren 1998-2000 waren 16 der 25 intensivstationär aufgenommenen Pertussispatienten jünger als zwei Monate. Dies bestätigt, dass die meisten Kinder, die aufgrund einer Pertussiserkrankung intensivstationär betreut werden müssen, sich im noch nicht impffähigen Alter befanden (Crowcroft et al. 2003).

Zumeist wird die wahre Anzahl der Patienten, die wegen einer Keuchhusteninfektion intensivstationär betreut werden müssen, unterschätzt. Eine Londoner Studie ergab, dass bei 20% der Säuglinge, die wegen einer respiratorischen Insuffizienz, Apnoe, Bradykardie oder einem akuten lebensbedrohlichen Ereignis in die Intensivstation eingewiesen wurden, eine Pertussisinfektion nachgewiesen wurde (Crowcroft et al. 2003). Besonders Säuglinge, die jünger als sechs Monate sind, sind von ernsthaften und tödlichen Entwicklungen dieser Krankheit betroffen. So zeigte eine kanadische Studie, dass alle 16 tödlich verlaufenden Pertussiserkrankungen Säuglinge unter sechs Monaten betrafen, der Altersmedian lag bei 4,5 Wochen (Mikelova et al. 2003).

Verglichen mit den Patienten, die nur auf der Normalstation behandelt wurden, hatten die Intensiv-Patienten dieser ICD-10-Studie mit einem Median von 19 Tagen (IQR: 5,5-21) eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer.

Die Tatsache, dass während dieses Studienzeitraumes keine Todesfälle aufgrund einer Pertussisinfektion gemeldet wurden, und dass die Sterbefallstatistik der Gesundheitsberichterstattung des Bundes für die Jahre 2007 und 2008 in Bayern keinen Todesfall für Kinder <17 Jahren aufgrund von Pertussis (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010) verzeichnete, muss nicht gleichbedeutend damit sein, dass sich keine Todesfälle im Untersuchungszeitraum in Bayern zugetragen haben. Todesfälle, die sich infolge einer Pertussiserkrankung ereignen, werden oftmals nicht als solche aufgenommen, da Pertussis gar nicht erst als Diagnose in Betracht gezogen wird, oder die Nachweismethoden für Pertussis wenig sensitiv sind. Als Begründung hierfür ist die oft untypische klinische Darstellung schwer verlaufender Keuchhustenerkrankungen vor allem bei Neugeborenen und Säuglingen zu nennen. So können Apnoe- oder Bradykardie-Vorfälle bei minimaler oder ausbleibender Hustensymptomatik alleinige Hinweise auf eine Keuchhusteninfektion im Kleinkindalter sein (Vitek et al. 2003).

Außerdem könnten sich in unserem Studienzeitraum Todesfälle von Kindern ereignet haben, die zu Hause verstarben und nicht während eines stationären Aufenthalts; diese konnten im Rahmen dieser Studie ebenfalls nicht dokumentiert werden.

Ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten des plötzlichen Kindstodes (Sudden Infant Death Syndrom=SIDS) und dem Vorhandensein einer Pertussisinfektion wurde durch verschiedene Studien bestätigt. So wurde in einer deutschen Studie nachgewiesen, dass ein Anstieg von SIDS während Pertussisepidemien zu verzeichnen war. SIDS in dieser Studie betraf zu 67% Säuglinge, die jünger als sechs Monate waren, einem Alter, in dem auch die schwersten Pertussiskomplikationen auftreten (Heininger et al. 2004). Pertussiserkrankungen im frühen Kindesalter sind oftmals mit der Erscheinung

von Apnoen vergesellschaftet. Da schwerwiegende Apnoen Anoxien auslösen können, ist es als wahrscheinlich anzusehen, dass Apnoen bei ungeschützten Kindern zum Tode führen können (Heininger et al. 1996). Letztlich ist es bisher nicht vollständig geklärt, wieviele Neugeborene und Kleinkinder, deren Tod dem SIDS zugeschrieben wird, an einer Pertussiserkrankung versterben (Hoppe 2000).

Eine amerikanische Studie untersuchte die Beziehung zwischen einigen Charakteristika mütterlicherseits und von Seiten der Säuglinge, die mit einem erhöhten Risiko an Pertussis-assoziierten Todesfällen einhergehen. Auch hier waren 60% der Todesfälle bei Säuglingen unter zwei Monaten ohne jeglichen Impfschutz zu verzeichnen. Ein erhöhtes Risiko bestand außerdem für Säuglinge, die ein Geburtsgewicht unter 2500 Gramm hatten beziehungsweise für solche, die vor der 36. Schwangerschaftswoche zur Welt kamen, und für Neugeborene, die einen 5-Minuten Apgar Score von unter acht Punkten aufwiesen. Zudem hatten Säuglinge, deren Mütter jünger waren (Median: 25 Jahre) und eine kürzer als zwölf Jahre andauernde Schulbildung besaßen, ein höheres Risiko für einen fatalen Verlauf der Pertussiserkrankung (Haberling et al. 2009).

Die häufigste Pertussis zugehörige Komplikation in den USA ist die Hospitalisation. Diese wird von Versteegh et al. mit 72,2% bei Säuglingen unter sechs Monaten angegeben, für Personen über 20 Jahren mit 3,9% (Versteegh 2005). Von 1997 bis 2000 mussten 20% aller in den USA gemeldeten Pertussisfälle stationär aufgenommen werden, 90% von ihnen waren jünger als ein Jahr (Forsyth et al. 2007). Diese Angaben stellen sicher eine Überschätzung dar, da vorwiegend die schwersten hospitalisierten Fälle gemeldet wurden.

Insgesamt betrachtet traten in unserer ICD-10-Studie bei 38% (n=65) der Kinder definierte Komplikationen auf. Stojanov et al. berichteten in den Jahren 1993-1995 von einer höheren Komplikationsrate (48%), jedoch bezogen die Autoren Gewichtsverlust, Otitis media und Konjunktivitis in die Komplikationsfalldefinition mit ein. Erweitert man die definierten Komplikationen dieser ICD-

10-Studie um diese Komplikationsarten, so resultiert eine Komplikationsrate von 46% (Stojanov et al. 2000). Mit 44% konstatierten auch Juretzko et al. von 1997-2000 eine vergleichbar hohe Komplikationsrate bei gleicher Komplikations-Falldefinition wie in unserer Studie (Juretzko et al. 2001).

Als weitere Hauptkomplikationen wurden in unserer ICD-10-Studie Dehydratation bei 8% (n=14), kardio-respiratorische Komplikationen (Koma, Synkope, Tachykardie, Bradykardie, Herzrhythmusstörungen) bei 2% (n=4) und Krampfanfälle bei 1% (n=1) der Patienten dokumentiert. In der Studie von Herzig et al. von 1993-1996 kamen Krampfanfälle mit 15% wesentlich öfter vor als in unserer Studie (Herzig et al. 1998).

Des Weiteren ging aus der Studie von Heininger et al. von 1990-1996 hervor, dass Komplikationen bei Säuglingen, die kleiner oder gleich sechs Monate alt waren, signifikant häufiger (P-Wert: <0,001) beobachtet wurden als bei Kindern, die älter als sechs Monate waren (Heininger et al. 1997). Zwar waren auch in unserer ICD-10-Studie Säuglinge, welche kleiner oder gleich sechs Monate alt waren, mit 23% öfter von einer Komplikation betroffen als ältere Kinder (15%), jedoch war das Ergebnis nicht statistisch signifikant (P-Wert: 0,87).

Prinzipiell ist ein solcher Vergleich von Pertussiskomplikationsraten aber als kritisch zu werten: die verschiedenen Studien basieren auf unterschiedlichen Diagnostikmethoden, Komplikationsdefinitionen und Meldesystemen, die meist retrospektiv und klinikabhängig sind. So ist es bei ärzteabhängigen Meldesystemen (zum Beispiel ESPED) möglich, dass eher schwerwiegende Pertussisfälle erfasst oder gemeldet werden (Stojanov et al. 2000). Bei ESPED-Studien werden vorwiegend schwere Erkrankungen gemeldet und damit dringlicher ins Erinnerungsvermögen gerufen als bei ICD-10-Studien. Das bedeutet, dass das ESPED-System den Schweregrad der Erkrankungen sensitiver erfasst als das ICD-10-System. Die Vorteile der ICD-10-Datenerhebung liegen zum einen in der einfachen Verfügbarkeit der Daten, da diese in den Computernetzwerken der Kliniken gespeichert sind. Dies bedeutet auch, dass für die Klinikärzte keine Extrabelastung bei Teilnahme an einer solchen Studie entsteht. Zum anderen kann durch die für diese ICD-10-Studie

gewählte Methode der zusätzlichen Abfrage der Sekundär Diagnosen im Gegensatz zur deutschen Krankenhausstatistik eine höhere Anzahl sowohl an Pertussispatienten, als auch deren Komplikationen erfasst werden.

Da in unserer ICD-10-Studie lediglich bei 65 (38%) der 171 Patienten eine oder mehrere Komplikationen dokumentiert waren, ist es als möglich anzusehen, dass die verbleibenden 106 an Pertussis erkrankten Kinder präemptiv zur Überwachung hospitalisiert wurden, um mögliche schwere Komplikationen wie Apnoen frühzeitig behandeln zu können.

5.3 Inzidenzen für Pertussishospitalisationen bezogen auf Altersgruppen

Die weitaus höhere Anzahl an Pertussisfällen von n=109 (64%) im Jahr 2007 gegenüber n=62 im Jahr 2008 (36%), bezogen auf die Gesamtzahl n=171 an Pertussishospitalisationen der beiden Studienjahre, ist in Übereinstimmung mit den Daten des Bundesamtes für Statistik. Dieses beschreibt 2007 1208 und 2008 806 Pertussishospitalisationen aller Altersgruppen in ganz Deutschland.

Betrachtet man die Pertussisfallzahlen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes der letzten Jahre, so ist es auffällig, dass 2005 bis 2007 ähnlich starke Pertussisfallzahlen von 1275, 1172 und 1208 zu verzeichnen waren, während vor und nach dieser Periode 2001 bis 2004 beziehungsweise 2008 nur ein Mittelwert von 796 beziehungsweise die schon oben genannten 806 Pertussishospitalisationen erreicht wurden (Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2010). Es ist also anzunehmen, dass die Fallzahlen von 2005 bis 2007 mit der These übereinstimmen, dass Pertussis eine endemische Erkrankung ist, die zyklisch alle drei bis fünf Jahre besonders häufig auftritt, und die in dieser Zeitspanne epidemische Peak-Werte mit einer um circa 35% gesteigerten Pertussisinfektionsquote erreicht (de Melker et al. 2000). Als Ursache dieses Sachverhaltes werden sich endemisch wiederholende Pertussiswellen bei Jugendlichen und Erwachsenen diskutiert, die für das vermehrte Erkrankungsaufreten ungeimpfter Kinder verantwortlich sind (Cherry 2005).

Die meisten Pertussisfälle traten in unserer ICD-10-Studie im jeweils dritten Quartal der Jahre 2007 beziehungsweise 2008 mit 31% (n=34) beziehungsweise 34% (n=21) in Erscheinung. Insgesamt betrachtet fanden mit 14% (n=24) die meisten Pertussishospitalisationen im September 2007 und 2008 statt. Eine niederländische Studie zeigte ähnliche Ergebnisse mit den höchsten Infektionsraten in den jeweils dritten Quartalen der Studienzeit 1989 bis 2006. Allerdings waren hier Spitzenfallzahlen in den Augustmonaten beobachtet worden (De Greeff et al. 2009). Dieser Unterschied könnte aber auch durch die unterschiedlichen Enden der Ferienzeiten in den beiden Ländern erklärt werden: in Bayern beginnen die Sommerferien erst im August, in den Niederlanden bereits im Juli. Eine kanadische Studie hatte bei Klein- und Vorschulkindern bezüglich der Saisonalität von Pertussiserkrankungen ebenfalls Peak-Werte in den August- und Septembermonaten erfasst (Skowronski et al. 2002).

Aus der vorliegenden ICD-10-Studie ergab sich in Bayern 2007 beziehungsweise 2008 für Kinder und Jugendliche unter 17 Jahren eine Inzidenz von 6.1 beziehungsweise 3.4 Pertussis-assoziierten Hospitalisationen pro 100.000 Einwohner (Mittelwert: 4.8/100.000 Einwohner).

In unserer ICD-10-Studie war die höchste Inzidenz hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen für 2007 beziehungsweise 2008 mit 184 beziehungsweise 90 pro 100.000 Einwohner in der Alterskategorie der unter zwei Monate alten Säuglinge zu verzeichnen. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer amerikanischen Studie von 1997, 2000 und 2003 überein, die mit 229, 244 und 239 Pertussishospitalisationen/100.000 ebenfalls die höchsten Inzidenzen bei den unter zwei Monate alten Säuglingen zu berichten hatte (Cortese et al. 2008).

Die zweithöchste Inzidenz war in dieser ICD-10-Studie 2007 beziehungsweise 2008 bei den unter 1-jährigen mit 82.2 beziehungsweise 52.3 Hospitalisationen pro 100.000 Einwohner zu verzeichnen. Ein vergleichbares Ergebnis konnten Gil et al. in Spanien von 1995-1998 beobachten, die mit einem durchschnittlichen Wert von 78 Hospitalisationen pro 100.000 Einwohner

ebenfalls die höchste Inzidenz an Pertussishospitalisationen bei Säuglingen unter einem Jahr angaben (Gil et al. 2001). Auch de Melker et al. bezifferten in ihrer niederländischen Studie mit 50 Hospitalisationen pro 100.000 Einwohner in den Jahren 1976 - 1998, 150 Hospitalisationen pro 100.000 Einwohner in den Jahren 1989 - 1995 und 150 Hospitalisationen pro 100.000 Einwohner in den Jahren 1996 - 1997 die Spitzeninzidenzen von Pertussiserkrankungen bei Säuglingen unter einem Jahr (de Melker et al. 2000). Hellenbrand et al. erfassten in ihrer deutschen Studie ebenfalls die höchsten Inzidenzen bei den unter 1-jährigen Kindern: 2002 waren 58.1, 2003 44.9, 2004 58.3, 2005 84.0, 2006 83.2 und 2007 75.5 Pertussishospitalisationen/100.000 Kindern unter einem Jahr gemeldet worden (Hellenbrand et al. 2009). Dies entspricht auch den Studienergebnissen der CDC in den USA: von 1997-2000 waren mit 55.5/100.000 Pertussishospitalisationen die höchste Inzidenz bei den unter 1-Jährigen zu verzeichnen (Centers for Disease Control and Prevention 2002).

Tabelle 21: Inzidenzen zu Pertussishospitalisationen/100.000 Einwohner unter einem Jahr: Übersicht verschiedener Studien

Autor/Jahr der Publikation	Jahr der Studie	Land	Pertussishospitalisationen/100.000 Kinder <1 Jahr
<i>Eigene Dissertation (ICD-10-Studie Bayern)</i>	<i>2007 2008</i>	<i>Bayern/ Deutschland</i>	<i>82.2 52.3</i>
De Melker et al.	1989-1995 1996-1997	Niederlande	50.0 150.0
Gil et al.	1995-1998	Spanien	78.0
Centers for disease control and prevention	1997-2000	USA	55.5
Cortese et al.	1997 2000 2003	USA	71.0 66.0 65.0
Juretzko et al.	1997-1998	Deutschland	32.7

Autor/Jahr der Publikation	Jahr der Studie	Land	Pertussishospitalisationen/100.000 Kinder <1 Jahr
Hellenbrand et al.	2002	Deutschland	58.1
	2003		44.9
	2004		58.3
	2005		84.0
	2006		83.2
	2007		75.5

Insgesamt konstatierten O'Brien et al. für den Studienzeitraum 1997 bis 2000, dass 20% aller Pertussisfälle in den USA einer stationären Behandlung unterzogen werden mussten, 90% dieser Patienten waren jünger als ein Jahr (O'Brien et al. 2005). Laut den CDC war in den USA von 1997 bis 2000 der Anteil der Pertussispatienten, die stationär aufgenommen werden mussten, bei den unter sechs Monate alten Säuglingen mit 63% am größten (Centers for Disease Control and Prevention 2002).

5.4 Betrachtung der Hauptrisikogruppe der unter zwei Monate alten Säuglinge und mögliche Präventionsstrategien für diese Altersgruppe

Eine weitere Erkenntnis dieser ICD-10-Studie ist, dass Säuglinge, die jünger als zwei Monate waren, mit einem Median von acht Tagen (IQR: 5-14,5) eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer hatten als ältere Kinder. Die 121 Säuglinge, die jünger als ein Jahr waren, waren im Median sieben Tage hospitalisiert (IQR: 4-11). 50 der über 1-jährigen Kleinkinder wiesen eine Krankenhausaufenthaltsdauer von vier Tagen (IQR: 2-6) im Median auf.

Für die Säuglinge unter zwei Monaten wurde in unserer Studie 2007 beziehungsweise 2008 mit 184 beziehungsweise 90 Hospitalisationen die höchste Inzidenz errechnet. Deshalb ist es von Bedeutung den Anteil an Hospitalisationen der Säuglinge dieser Altersgruppe im noch nichtimpffähigen Alter näher zu betrachten. In unserer ICD-10-Studie fielen 24% (n=41) der Patienten in diese Alterskategorie. 9% (n=16) der Neugeborenen waren jünger

als einen Monat, 15% (n=25) einen Monat alt. Damit stellten die Säuglinge mit einem Monat den größten Anteil an Pertussishospitalisationen dar. Als Begründung für die höhere Inzidenzrate der ein Monate alten Säuglinge gegenüber den jünger als einen Monat alten Neugeborenen kann zuerst die Tatsache aufgeführt werden, dass die Inkubationszeit des Keuchhustens mit fünf bis 21 Tagen das Auftreten der Pertussis-typischen Symptome bei Säuglingen mit einem Lebensmonat wahrscheinlicher macht als bei kleiner als ein Monate alten Neugeborenen. Die geringere Exposition der unter einem Monat alten Neugeborenen gegenüber Pertussis kann ebenfalls als Erklärung für die höhere Pertussisfallzahl bei den ein Monat alten Säuglinge herangezogen werden (Cortese et al. 2008).

Trotzdem wurden in unserer ICD-10-Studie Fälle gemeldet, die zu jung waren, um sich mit der oben genannten Inkubationszeit in Einklang bringen zu lassen: ein Patient null Tage, drei Patienten waren einen Tag und ein Patient zwei Tage alt. Eine mögliche Erklärung hierfür wäre, dass die ungeimpften Mütter dieser Neugeborenen eine sehr geringe Antikörperkonzentration in ihren Seren hatten und dementsprechend keine Antikörper transplazentar an das Kind übertragen konnten. Zudem wurde in Studien bewiesen, dass frühgeburtliche Kinder geimpfter Mütter einen niedrigeren Antikörpertiter aufwiesen als zeitgerecht geborene Kinder. Somit sind diese neugeborenen Kinder als anfälliger für den Erwerb einer Pertussisinfektion zu sehen (Heininger et al. 2009).

Insgesamt betrachtet haben Säuglinge zwischen dem ersten und zweiten Lebensmonat aufgrund des fehlenden Nestschutzes das höchste Risiko an Pertussis zu erkranken beziehungsweise die höchste Komplikationsinzidenz (Tan et al. 2005). Aus diesem Grund wäre es von großer Bedeutung, Säuglingen schon vor Erhalt der ersten Impfdosis im Alter von zwei Monaten einen Schutz vor einer möglichen Pertussiserkrankung zu bieten. Eine prinzipielle Schutzmaßnahme vor einer möglichen Infektion und sich daraus ergebenden häufigen Komplikationsraten, vor allem bei ungeimpften Säuglingen, ist die Jugendlichen- und Erwachsenen-Boosterimpfung alle zehn Jahre (Liese 2011). Hierbei ist zu erwähnen, dass ungeimpfte Jugendliche und

Erwachsene oder solche, deren infektionsvermittelte Immunität gegenüber Pertussis abgeklungen ist, eine wesentliche Ansteckungsquelle für Kleinkinder darstellen. Außerdem sollte vor allem das enge soziale Umfeld eines Neugeborenen und damit ungeimpften Säuglings einen adäquaten Impfschutz aufweisen. Die Studie von Wendelboe et al. zeigte, dass Eltern zu 48-55%, Geschwister zu 16-21% und enge außerhäusliche Kontaktpersonen zu 18-29% die Überträger des Keuchhustens darstellten (Wendelboe et al. 2007). Erhalten diese Personenkreise die altersentsprechenden Boosterimpfungen und verwirklichen damit die Kokonstrategie, so könnte die Pertussisinzidenz bei den unter drei Monate alten Säuglingen um 70% reduziert werden (Forsyth et al. 2007).

Als eine weitere Möglichkeit ist die Pertussisimpfung der Mutter während der Schwangerschaft zu nennen. Dabei bedient man sich des Umstandes, dass Pertussisantikörper der Mutter transplazentar an das Kind übertragen werden und dem Neugeborenen somit einen kurzzeitigen Schutz vor einer schwerwiegenden Pertussiserkrankung bieten können (Van Rie et al. 2005). Außerdem stellt die Impfung des Neugeborenen in der ersten Lebenswoche ein weiteres Mittel der direkten Schutzwirkung dar. Jedoch ergaben Studien zu dieser Thematik unterschiedliche Ergebnisse. Die Kernaussage der Studie von Wood et al. ist, dass Neugeborene, die am Tag ihrer Geburt die erste Impfstoffdosis erhalten, zwar schneller Antikörpertiter entwickeln, jedoch eine verzögerte Immunantwort bei Injektion der nächsten Impfung im Alter von zwei Monaten aufbauen (Wood et al. 2008). Eine deutsche Studie ermittelte im Gegensatz hierzu gleich hohe Antikörpertiter für acht Monate alte Säuglinge, unabhängig davon, ob sie eine Geburtsimpfstoffdosis erhielten oder nicht (Knuf et al. 2008).

Derzeit ist jedoch weiterhin ein Anstieg der Pertussisfallzahlen unter den Jugendlichen und Erwachsenen zu vermerken: die Berichte des EUVAC-NET Projekts zeigen, dass von 1998 bis 2002 die Pertussisinzidenz bei den Säuglingen unter einem Jahr gleichbleibend hoch war, während sich die Erkrankungsrate bei Erwachsenen in diesem Zeitraum verdoppelt hat (Bamberger et al. 2008). Auch die deutsche Studie von Hellenbrand et al.

ergab, dass der Erwachsenenanteil an Pertussiserkrankungen, beispielsweise in Sachsen, von 16,7% im Jahr 1995 auf 80,3% im Jahr 2005 anstieg (Hellenbrand et al. 2009). Der Hauptgrund für diese epidemiologische Tendenz ist das Nachlassen der nach einer durchgemachten Pertussiserkrankung erlangten Immunität nach vier bis 20 Jahren beziehungsweise die Abnahme der impfvermittelten Immunität nach vier bis zwölf Jahren (Wendelboe et al. 2005). Aus diesem Grund sind die konsequente Einhaltung der Pertussisimpfempfehlungen und der Auffrischimpfung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen sehr wichtig. Durch den Anstieg von Pertussiserkrankungen bei jungen Erwachsenen nimmt das Risiko der Übertragung von *B. pertussis* durch junge Eltern auf Säuglinge zu. Deshalb ist vor allem die Impfung von Kontaktpersonen ungeimpfter Säuglinge zum Schutz vor einem möglicherweise schweren Krankheitsverlauf, die sogenannte Kokon-Impfstrategie, von sehr großer Bedeutung (Liese 2011).

5.5 Methodenkritik

Die für diese Arbeit gewählte Methodik der Datenerhebung mittels der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10 aus dem Jahr 2010) bedarf einer kritischen Betrachtung. Die Decodierung der von den Kliniken übermittelten ICD-10-Daten gewährt zwar ein umfassendes Bild der einzelnen Patienten in Bezug auf bei ihnen gestellte Diagnosen, Symptome, Komplikationen und eventuell vorbestehende Grunderkrankungen, es bestehen aber auch einige Limitierungen. Unter anderem kann aufgrund des datenschutzrechtlich bedingten Fehlens von Aufnahme- und Diagnosedatum nicht ermittelt werden, ob eine Pertussisinfektion den Grund der Hospitalisation darstellte oder nosokomial erworben wurde, was bereits bei Neugeborenen der Fall sein kann (Hoppe 2000). Allerdings ist es als wahrscheinlich anzunehmen, dass die 147 (86%) Patienten, die die Codes A37.0 oder A37.9 als Hauptdiagnose erhielten, aufgrund einer Pertussiserkrankung und den sich daraus ergebenden Komplikationen stationär aufgenommen wurden; es fand jedoch keine Überprüfung anhand der Patientenakten statt. Ein noch größeres Maß an

Unsicherheit bezüglich des Aufnahmegrundes bieten die 24 (14%) Patienten, bei denen Pertussis als Nebendiagnose codiert wurde.

Des Weiteren kann aufgrund der vorgeschriebenen Pseudonymisierung nicht ausgeschlossen werden, dass ein Patient im Verlauf der beiden Studienjahre mehrmals aufgrund einer Pertussiserkrankung stationär aufgenommen wurde und dadurch auch mehrfach codiert wurde. Dies ist klinisch jedoch unwahrscheinlich, da Pertussisinfectionen in der Regel zu einem Schutz vor erneuter Reinfektion für etwa dreieinhalb bis zwölf Jahre führen (Riffelmann et al. 2008). Für die vorliegende Arbeit wurde jeder der 171 Patienten als primär und einmalig aufgrund einer Keuchhustenerkrankung oder weiteren mit dieser assoziierten Komplikationen hospitalisiert gewertet.

Zudem ist die fehlende Information, ob beziehungsweise welcher Pertussisnachweis durchgeführt wurde oder ob die Diagnose Keuchhusten nur rein klinisch wegen einer länger als 14 Tage andauernden Hustensymptomatik gestellt wurde, ein zusätzlicher Kritikpunkt an der reinen ICD-10-Datenerfassung. An dieser Stelle kann es als wahrscheinlich erachtet werden, dass bei den 118 (69%) Patienten mit A37.0 (Keuchhusten durch *Bordetella pertussis*) ein direkter beziehungsweise indirekter labordiagnostischer Nachweis des Erregers *Bordetella pertussis* mittels kultureller Anzüchtung, PCR beziehungsweise serologischer ELISA-Testung erfolgte, durch Akteneinsicht überprüft wurde dies aber nicht. Bei den 53 (31%) Patienten, die A37.9 (Keuchhusten, nicht näher bezeichnet) als Primär- oder Sekundärdiagnose erhielten, bleibt die Aussage über die Art des Pertussisnachweises offen. Es ist anzunehmen, dass die Codierung A37.9 eher auf eine klinische oder epidemiologische Keuchhustendiagnose hindeutet.

Allgemein wird an deutschen Pädiatrien ein kultureller oder serologischer Nachweis nicht immer durchgeführt. Die Dissertation Christine Hartmanns mit dem Titel „Stationär behandelte Keuchhusten-Fälle mit Komplikationen“ im Rahmen einer aktiven Surveillance des ESPED-Systems zu hospitalisierungspflichtigen Pertussisfällen mit mindestens einer Komplikation ergab, dass hier nur in 56 (26%) von 216 Fällen ein Erregernachweis

durchgeführt wurde (Hartmann Heinrich-Heine-Universität 1999, Robert Koch-Institut 2009).

Außerdem kann aus den ICD-10-Daten nicht ermittelt werden, welche Art der Medikation eventuell schon vor oder während der Hospitalisation eingeleitet wurde. Dieser Sachverhalt ist deswegen interessant, da Studien ergaben, dass der frühe Beginn einer antibiotischen Therapie, beispielsweise mit Erythromycin, bei Kindern mit länger als sieben Tage andauerndem Husten zu einer Verkürzung und Milderung des Krankheitsverlaufes führte (Heininger et al. 1997). Es wird aus den Daten also nicht ersichtlich, ob einige der hier aufgetretenen Komplikationen eventuell vermeidbar gewesen wären beziehungsweise trotz begonnener Antibiose aufgetreten sind.

Zudem kann keine Angabe zum Impfstatus der stationär aufgenommenen Pertussispatienten gemacht werden. 76% (n=130) des Patientenkollektivs sind älter oder gleich zwei Monate und könnten somit teilimmunisiert sein. Die 69 (40%) Kinder, die älter oder gleich fünf Monate sind, könnten schon eine vollständige Grundimmunisierung durch drei Impfungen im Alter von zwei, drei und vier Monaten erhalten und damit einen Impfschutz von 99,8% aufgebaut haben. Stojanov et al. beschrieben ein um das Zehnfache reduziertes Hospitalisationsrisiko für Kinder im Alter von sechs bis 24 Monaten, die zumindest eine Impfdosis erhalten hatten. Ähnlich wie in unserer ICD-10-Studie mit 40% waren in Stojanovs Studie 42% der Kinder älter als sechs Monate und sollten folglich drei Impfdosen verabreicht bekommen haben (Stojanov et al. 2000). Der Vergleich zu einer anderen deutschen Studie, in der nachgewiesen wurde, dass bereits die erste Impfung einen 68%igen, zwei Impfdosen sogar einen 91,8%igen Schutz vor einer Hospitalisation bieten, ist aufgrund der Unkenntnis des Impfstatus schwierig (Juretzko et al. 2002). Es ist jedoch davon auszugehen, dass die unter 2-Monate alten Neugeborenen nicht geimpft waren, da hierfür keine Empfehlung besteht. Eine weitere deutsche Studie von Liese et al. aus den Jahren 1993-1995 zeigte, dass die Dauer des Hustens selbst, als auch alle weiteren Symptome des Keuchhustens bei geimpften Kindern gegenüber ungeimpften Patienten wesentlich reduziert waren (Liese et al. 2003).

Ein Vorteil der vorliegenden ICD-10-Datenabfrage gegenüber der Krankenhausdiagnosestatistik ist, dass auch alle Sekundär Diagnosen sowie OPS- und DRG-Codes dokumentiert wurden. Somit war es möglich, umfassende Kenntnis über die bei den Pertussispatienten vorliegenden Komplikationen sowie den vollzogenen Prozeduren zu gewinnen und vor allem die Anzahl der Intensivpatienten zu ermitteln.

Außerdem stellt die ICD-10-Datenerfassung keine Extrabelastung für die Ärzte der teilnehmenden Kliniken dar. Die ICD-10-Daten jedes Patienten müssen immer in die Computer der Kliniken eingegeben werden und können durch die Controllingabteilungen der Kliniken mühelos nach gewissen Suchkriterien - in diesem Falle den ICD-10-Codes für Pertussis - gefiltert werden. Das bedeutet ebenfalls, dass alle dokumentierten Pertussisfälle auch erfasst werden. Dadurch wird eine Übererfassung schwererer, besser „erinnerbarer“ erkrankter Patienten minimiert. Dieser Recall-Bias spielt vor allem in Surveillance-Studien, wie z.B. der ESPED eine wichtige Rolle, in der die Meldung von individuellen Ärzten und dem Ausfüllen eines Fragebogens abhängt.

Für 2007 sagten 27 (73%) der 37 und für 2008 25 (69%) der nunmehr 36 existierenden bayerischen Pädiatrien ihre Studienteilnahme zu. Das könnte bedeuten, dass diese zehn beziehungsweise elf nicht partizipierenden Kinderkliniken aufgrund eines überproportional häufigen Auftretens von Pertussiserkrankungen für die Diskrepanz der Pertussisfallzahlen zwischen dieser Studie und dem Bayerischen Landesamt für Statistik verantwortlich sein könnten. Um eine Vergleichbarkeit mit dem Datenmaterial des Bayerischen Landesamtes für Statistik gewährleisten zu können, wurde dessen Falldefinition auf unsere Studienkohorte übertragen. Demnach meldeten die mitwirkenden Pädiatrien 2007 87 und 2008 56 Patienten, deren Hauptdiagnose Pertussis war und die jünger als 15 Jahre waren. Hochgerechnet auf alle bayerischen Kinderkliniken erfasste diese ICD-10-Studie 2007 beziehungsweise 2008 103 beziehungsweise 68 Pertussishospitalisationen. Demgegenüber lagen dem Landesamt 2007 124 und 2008 70 Pertussispatienten vor, die eben dieser Definition entsprachen.

Um eine möglichst vollständige Anzahl der Pertussis-assoziierten Hospitalisationen in bayerischen Kinderkliniken erheben zu können, wurden die Kinderkliniken in dieser Studie bewusst auch um die Übermittlung der Datensätze der Patienten mit Pertussis als Sekundärdiagnose ersucht. Hierdurch wurden zusätzliche Patienten erfasst, die durch die rein erregerabhängige Hauptdiagnoseabfrage der Krankenhausdiagnosestatistik nicht registriert wurden. Hierbei ergab sich 2007 beziehungsweise 2008 eine zusätzliche Fallzahl an Pertussishospitalisationen von 18 beziehungsweise sechs unter 15-jährigen mit Keuchhusten als Nebendiagnose. Addiert man hier wiederum die vier Patienten mit A37.1 und A37.8 als Sekundärdiagnose hinzu, so erhält man 2007 beziehungsweise 2008 einen beziehungsweise drei Patienten mehr.

Darüber hinaus konnten durch die Abfrage der Sekundärdiagnosen zusätzliche Komplikationen der Pertussispatienten aufgenommen werden.

Die Anzahl der gemeldeten Pertussiserkrankungen wird in der Literatur auf 1-36% der realen Fallzahl geschätzt. Als Grund hierfür ist primär die erschwerte Diagnosestellung, vor allem bei sehr kleinen Kindern aufgrund der bei ihnen oft atypischen klinischen Symptomatik, aufzuführen (Forsyth et al. 2004). Studien ergaben, dass sich nur 40-50% der Keuchhusteninfektionen unter dem klassischen klinischen Bild präsentieren (Rendi-Wagner et al. 2010). In diesem Zusammenhang beschrieb Heininger in seiner Studie von 1991-1992 bei 38% der Pertussispatienten einen kürzer als vier Wochen andauernden Husten, bei 18% das Vorkommen einer Hustensymptomatik ohne Paroxysmen, bei 21% das Vorhandensein eines Hustens ohne das charakteristische Keuchen und bei 47% das Erscheinen von Hustenanfällen ohne posttussives Erbrechen (Heininger 2010). Außerdem kann eine *Bordetella pertussis* Infektion zusammen mit einer RSV-Infektion auftreten beziehungsweise klinisch nicht von dieser zu unterscheiden sein (Walsh et al. 2008). Versteegh et al. konnten in ihrer Studie von 2001-2003 bei 10- 14% der aufgrund einer länger andauernden Hustensymptomatik auffälligen gewordenen Kinder eine Koinfektion von Pertussis und Rhinoviren nachweisen (Versteegh et al. 2005). Auch *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma*

pneumoniae, *Chlamydophila pneumoniae* und Adenoviren können eine keuchhustenähnliche Symptomatik hervorrufen (Handbuch der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie 2009). Auch die Tatsache, dass sich Keuchhustenerkrankungen bei immunisierten Kindern klinisch wesentlich milder präsentieren als bei ungeimpften, führt oftmals zu einer Fehldiagnose (Tozzi et al. 2003). Deshalb sollte schon bei länger dauernden Hustenerkrankungen ohne erkennbare Ursache eine Pertussisdiagnostik veranlasst werden, um einen labordiagnostischen Nachweis zu erbringen und entsprechend eine gezielte antibiotische Therapie beginnen zu können (Ratnapalan et al. 2005). Das bedeutet, dass mehrere atypische Pertussisfälle möglicherweise nicht als solche erkannt und codiert und folglich nicht in dieser ICD-10-Studie aufgenommen wurden. Die Untererfassung von Pertussis stellt jedoch ein prinzipielles Problem dar und nicht nur das der ICD-10-Methode.

Eine Untererfassung der tatsächlichen Pertussisfallzahl ist auch dann möglich, wenn Ärzte der teilnehmenden Kliniken nicht die korrekte ICD-10-Codierung für Pertussis verwendet haben (Bhatt et al. 2007). Es kommt nicht selten vor, dass Infektionskrankheiten mit unspezifischeren ICD-10-Codes verschlüsselt werden. So kann es sein, dass Pertussiserkrankungen anstelle des exakten A37-Codes beispielsweise mit den entsprechenden Codierungen für unspezifischere Krankheiten des oberen Respirationstraktes (ICD-10-Codes J06.8, J06.9, J39.9) chiffriert und damit nicht als Keuchhustenfälle erfasst wurden (O'Brien et al. 2005).

Die Nichterkennung von Pertussisinfektionen und deren Berichterstattung sind ein weltweites Problem. Zudem erschweren unterschiedliche Falldefinitionen, Diagnosemethoden, Kontrollsysteme und Ansätze zur Krankheitsprävention den direkten Vergleich zwischen verschiedenen Ländern (Tan et al. 2005).

Die zu geringe Erfassung von Krankheitsfällen ist ein grundsätzliches Problem passiver Beobachtungen. Aus einer neuseeländischen Studie geht hervor, dass beim direkten Vergleich gemeldeter Pertussishospitalisationen zwischen einem aktiven und passiven Überwachungsprojekt die aktive der

passiven Kontrollstudie mit einer 84%igen gegenüber einer 81%igen Vollständigkeit der registrierten Pertussisfälle nur knapp überlegen ist (Somerville et al. 2007). Jedoch können Sensitivität und Spezifität eines Surveillance-Systems auch durch die in dem jeweiligen Land gebräuchliche Pertussisfalldefinition erheblich beeinflusst werden (Tozzi et al. 2007).

Insgesamt wird bei der Gegenüberstellung der hochgerechneten Fallzahlen unserer ICD-10-Studie mit denjenigen der deutschen Krankenhausstatistik deutlich (siehe 4.9.2), dass die hier vorgestellte ICD-10-Studie 2007 83% (103 von 124) der Krankheitsfälle erfasste, 2008 jedoch 97% (68 von 70). Der Anteil der registrierten Pertussishospitalisationen dieser Studie lag für beide Jahre mit durchschnittlich 89,3% sogar deutlich über der oben genannten 84%igen Vollständigkeit aktiver Surveillance-Systeme.

Das von der WHO angestrebte Ziel, die Pertussisinzidenz in Europa bis zum Jahr 2000 auf unter einen Fall pro 100.000 Einwohner zu senken, ist bisher nicht verwirklicht worden. Die verfügbaren Daten zeigen sogar einen Anstieg der Pertussisinzidenz in manchen Ländern (Tan et al. 2005). Die 16 teilnehmenden europäischen Länder des EUVAC-NET-Projekts berichteten von 72.917 Pertussisfällen im Zeitraum von 1998 bis 2000, 3028 der Pertussispatienten mussten stationär behandelt werden. Dabei waren erhebliche Unterschiede zwischen den verschiedenen europäischen Ländern zu beobachten. So variierte die Hospitalisationsrate zwischen Werten von 1,6% in der Schweiz bis 76,1% in Frankreich. Auch im Hinblick auf die gemeldeten 32 Todesfälle während dieser Studie waren große Differenzen innerhalb Europas festzustellen. In den Niederlanden und Norwegen waren 0,1, in Portugal 21,3 Todesfälle pro 1000 Einwohner zu verzeichnen (Tozzi et al. 2007). Es ist also gerechtfertigt zu sagen, dass Pertussis in vielen Ländern trotz teilweise hoher Durchimpfungsraten ein „Public-Health“-Problem verkörpert.

Die Prävention der Infektionskrankheit Pertussis ist nach wie vor eine große Herausforderung. So müssen die Harmonisierung und Verbesserung von Pertussisüberwachungsprogrammen und die umfangreichere Verfügbarkeit und Standardisierung diagnostischer Testverfahren angestrebt werden. Außerdem

ist es von großer Bedeutung eine Steigerung der Durchimpfungsrate und des Schutzes der ein bis zwei Monate alten nichtimmunisierten Säuglinge herbeizuführen (Heininger 2010). Eine französische Studie zeigte, dass nur 24% der Säuglinge im Alter von zwei bis fünf Monaten altersgerecht geimpft waren. Im Verlauf dieser Studienzeit wurden außerdem 32 Todesfälle registriert; nur eines der verstorbenen Kinder war geimpft (Bonmarin et al. 2007). So kann ein Allgemeinschutz einerseits durch zeitgerechte Impfung der Säuglinge und Kleinkinder und durch Boosterimpfungen von Schulkindern, Jugendlichen und Erwachsenen erreicht werden. Andererseits bietet die „Kokonstrategie“, die Impfung der Kontaktpersonen von Neugeborenen, eine weitere Präventionsmöglichkeit vor einer Pertussiserkrankung. Als zukünftig möglicherweise wichtiger werdende Pertussisschutzstrategien sind die Schwangeren- und die Neugeborenenimpfung zu nennen. Beide werden derzeit noch in verschiedenen Studien evaluiert (Liese 2011).

So ist die Durchführung von Studien wie dieser ICD-10-Studie von großer Wichtigkeit: Langzeitbeobachtungen der Infektionskrankheit Pertussis ermöglichen mittels detaillierter Analysen der Patientenparameter zum einen Inzidenz-schätzungen zu Hospitalisationszahlen, zum anderen die Erfassung der mit dieser Erkrankung assoziierten Komplikationen. Aufbauend auf diesen gewonnenen Erkenntnissen können Veränderungen beziehungsweise Verbesserungen bestehender Impfstrategien herbeigeführt, sowie neue Ansätze zur Pertussisprävention entwickelt werden.

6 Zusammenfassung

Trotz hoher Durchimpfungsraten bei Säuglingen und Kleinkindern tritt Pertussis in Deutschland weiterhin als Ursache signifikanter Morbidität auf. Da weder Erkrankung, noch Impfung zu lebenslanger Immunität führen, sind heute die meisten Erkrankungen im Schul-, Adoleszenten- und Erwachsenenalter, aber auch bei ungeimpften Säuglingen (mit höchster Komplikationsrate) zu verzeichnen. Aus diesem Grund sind systematisch erhobene epidemiologische Daten zu Pertussis von großer Wichtigkeit. So können Lücken in den Impfstrategien aufgedeckt und Vorschläge zur Modifikation der Strategie der Pertussisprävention erarbeitet werden.

Das Ziel dieser Studie war die Erfassung der Hospitalisationsrate und des Schweregrades von *Bordetella Pertussis*-Infektionen bei Kindern und Jugendlichen unter 17 Jahren in Bayern. Dazu wurden aus den Jahren 2007 und 2008 von 27 (73%) beziehungsweise 25 (69%) von insgesamt 37 bayerischen Kinderkliniken ICD-10-Diagnosedaten zu stationär behandelten Pertussispatienten ausgewertet. Als Einschlusskriterien in die Faldefinition dieser ICD-10-Studie galten ein Patientenalter von unter 17 Jahren und einer der ICD-10-Codes A37.0 (Keuchhusten durch *Bordetella pertussis*) oder A37.9 (Keuchhusten, nicht näher bezeichnet) als Haupt- oder Nebendiagnose bei Entlassung. Zu diesen Kindern wurden demographische Basisdaten sowie Jahr und Monat der Hospitalisation, alle ICD-10-Haupt- und -Nebendiagnosen, Aufenthaltsdauer und Behandlung (OPS-Prozeduren-, DRG-Codes) erhoben. Zusätzlich wurde die Inzidenz für Pertussishospitalisationen für verschiedene Altersgruppen in allen bayerischen Kinderkliniken geschätzt.

2007 und 2008 wurden von den teilnehmenden Kliniken insgesamt 171 Pertussishospitalisationen gemeldet (2007: 109 Fälle aus 27; 2008: 62 Fälle aus 25 Kliniken); 147 mal (86%) wurde Pertussis als Hauptdiagnose, 24 mal (14%) als Nebendiagnose codiert. Mädchen waren mit 51% (n=88) etwa gleichhäufig betroffen wie Jungen. Pro Klinik wurden für beide Studienjahre im Median (IQR) vier (3-11) Hospitalisationen im 2-jährigen Beobachtungszeitraum gemeldet, die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug im Median (IQR) sechs (3-

9) Tage. Bezogen auf die saisonale Verteilung der Pertussiserkrankungen wurden die meisten Patienten im jeweils dritten Quartal der beiden Jahre hospitalisiert. Der Altersmedian bei Erkrankung lag bei vier Monaten (IQR: 1-14 Monate). Neugeborene und Säuglinge wiesen die höchste Inzidenz- und Komplikationsrate auf: 121 (71%) der hospitalisierten Kinder waren Säuglinge unter einem Jahr, 102 (60%) unter sechs Monaten und 41 (24%) unter zwei Monaten.

Die durchschnittliche jährliche Inzidenz für Pertussishospitalisationen 2007 und 2008 betrug 4.8/100.000 Kinder und Jugendliche unter 17 Jahren. Für Säuglinge unter einem bzw. zwei Jahren lag die durchschnittliche jährliche Inzidenz von Pertussishospitalisationen mit 67/100.000 bzw. 109/100.000 Pertussishospitalisationen deutlich höher.

Bei den unter 1-Jährigen war die größte Komplikationslast zu verzeichnen: 47 (72%) von insgesamt 65 Patienten mit den Hauptkomplikationen infektiöse und nichtinfektiöse respiratorische Komplikationen, Dehydratation, kardiorespiratorische Komplikationen und Krampfanfällen gehörten dieser Altersgruppe an. 76% der Patienten mit respiratorischen Komplikationen (n=41) waren jünger als ein Jahr, 41% (n=22) jünger als zwei. Säuglinge, die kleiner als zwei Monate waren, hatten signifikant häufiger eine respiratorische Komplikation als Kinder, die älter oder gleich zwei Monate waren (P-Wert <0,001). Ebenso hatten Säuglinge, die jünger als zwei Monate waren, signifikant häufiger (p=0,006) eine Apnoe. Auch wurde die größte Anzahl an intensivstationären Aufenthalten in dieser Altersgruppe beobachtet - vier (80%) der fünf Intensivpatienten waren unter vier Monate alt.

Von den Hauptkomplikationen traten respiratorische Komplikationen, einschließlich Pneumonien und Apnoen, am häufigsten und insgesamt bei 31% (n=53) aller Kinder auf. Kardio-respiratorische Komplikationen wurden bei 2% (n=4) der Kinder beobachtet. Bei einem Säugling (0.6%) wurde ein Krampfanfall dokumentiert, Dehydratation kam bei 8% (n=14) aller Kinder als Komplikation vor.

Die deutlich höhere Anzahl an beobachteten Pertussishospitalisationen von n=109 (64%) im Jahr 2007 gegenüber n=62 im Jahr 2008 (36%), lässt sich auch in der bundesweiten deutschen Krankenhausstatistik nachvollziehen. Am ehesten ist hier eine zyklische Variation der Zirkulation von *B. pertussis* anzunehmen, ein echter Rückgang durch das Impfprogramm muss erst durch weitere Erhebungen belegt werden.

In der vorliegenden Studie konnte der Impfstatus nicht erfasst werden, jedoch waren 130 (76%) der Patienten mindestens zwei Monate alt und hätten demnach mindestens einmal geimpft sein können. Nachweislich ist durch ein beziehungsweise zwei Impfungen bereits ein Teilschutz gegen Pertussiskomplikationen wie Hospitalisationen zu erzielen. Die Ergebnisse dieser Studie mit der hohen Inzidenz gerade im ersten und zweiten Lebensjahr belegen die Notwendigkeit der Durchführung der altersentsprechenden Impfeempfehlungen mit einem zeitgerechten Beginn der Grundimmunisierung im Alter von zwei Monaten. Hierdurch kann frühzeitig ein Schutz vor dem Erwerb einer Pertussisinfektion und sich daraus ergebenden schweren Krankheitsverläufen vermittelt werden. Außerdem sollten alle Erwachsenen, aber insbesondere Eltern mit bestehendem Kinderwunsch eine Pertussisauffrischimpfung erhalten, da ein Großteil der Pertussisinfektionen bei Säuglingen heute von Eltern und Geschwistern übertragen wird. Durch diese sogenannte Kokonstrategie können nichtimmunisierte Säuglinge, die nach wie vor die Hauptrisikogruppe für eine schwer verlaufende Pertussiserkrankung darstellen zumindest indirekt geschützt werden. Eine Impfstrategie für Schwangere beziehungsweise für Neugeborene könnte die Hospitalisationszahlen ebenfalls weiter senken. Hierzu sind jedoch noch weitere Studien nötig, um auch die Wirksamkeit und Sicherheit dieser Strategien nachzuweisen.

Durch diese Arbeit konnte gezeigt werden, dass trotz hoher Durchimpfungsraten weiterhin eine hohe Inzidenz an Pertussishospitalisationen, vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern in den ersten beiden Lebensjahren zu verzeichnen ist. Um weitere Präventionsstrategien zu entwickeln und die Wirksamkeit der derzeitigen

Präventionsstrategien beziehungsweise Impfprogramme zu evaluieren, ist die Weiterführung von Pertussissurveillance Studien von hoher Wichtigkeit. Die detaillierte Analyse von Krankenhaus ICD-10 Daten bieten hierzu ein einfach verfügbares wichtiges Instrument zur Erfassung der Pertussis-Komplikationen. Diese Daten können dazu beitragen eine vermehrte Aufmerksamkeit auf einen zeitgerechten Beginn der Impfungen zu lenken und die Notwendigkeit hoher Durchimpfungsraten in allen Altersgruppen zu verdeutlichen.

7 Literaturverzeichnis

1. Mooi FR, van Loo IH, van Gent M, He Q, Bart MJ, Heuvelman KJ, de Greeff SC, Diavatopoulos D, Teunis P, Nagelkerke N, Mertsola J. **Bordetella pertussis strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence.** Emerg Infect Dis 2009; 15 (8): 1206-1213.
2. 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 (2): 326-382.
3. Cherry JD. **How can we eradicate pertussis.** Adv Exp Med Biol 2009; 634: 41-51.
4. De Greeff SC, Dekkers AL, Teunis P, Rahamat-Langendoen JC, Mooi FR, De Melker HE. **Seasonal patterns in time series of pertussis.** Epidemiol Infect 2009; 137 (10): 1388-1395.
5. Versteegh FG, et al. **Pertussis: a concise review including a brief history and new insights into diagnosis, incidence, and clinical manifestations.** Rev Med Microbiol 2005; 16 (3): 79-89.
6. Wood N, McIntyre P. **Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention.** Paediatr Respir Rev 2008; 9 (3): 201-211.
7. Heininger U. **Update on pertussis in children.** Expert Rev Anti Infect Ther 2010; 8 (2): 163-173.
8. Bamberger ES, Srugo I. **What is new in pertussis?** Eur J Pediatr 2008; 167 (2): 133-139.

9. Singh M, Lingappan K. **Whooping cough: the current scene.** Chest 2006; 130 (5): 1547-1553.
10. **DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen. Pertussis.** Handbuch der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie. Stuttgart, 2009, 5th ed. 411-416.
11. Guiso N, Berbers G, Fry NK, He Q, Riffelmann M, Wirsing von König CH. **What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2011; 30 (3): 307-312.
12. Versteegh FG, Mertens PL, de Melker HE, Roord JJ, Schellekens JF, Teunis PF. **Age-specific long-term course of IgG antibodies to pertussis toxin after symptomatic infection with Bordetella pertussis.** Epidemiol Infect 2005; 133 (4): 737-748.
13. Guinto-Ocampo H, Bennett JE, Attia MW. **Predicting pertussis in infants.** Pediatr Emerg Care 2008; 24 (1): 16-20.
14. Riffelmann M, Littmann M, Hulsse C, Hellenbrand W, Wirsing von König CH. **Pertussis: Not Only a Disease of Childhood.** Dtsch Arztebl Int 2008; 105 (37): 623-628.
15. Robert Koch-Institut RKI. **Krankheiten, für die gemäß LVO eine erweiterte Meldepflicht zusätzlich zum IfSG besteht (Stand 2009).** Epidemiologisches Bulletin 2009; 5: 37-38.
16. 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; 28 (3): 194-198.

17. Hellenbrand W, Beier D, Jensen E, Littmann M, Meyer C, Oppermann H, Wirsing von König CH, Reiter S. **The epidemiology of pertussis in Germany: past and present.** BMC Infect Dis 2009; 9-22.

18. Finger H, Wirsing von König CH, Tacke A, Wassilak SG. **The epidemiological situation of pertussis in the Federal Republic of Germany.** Dev Biol Stand 1991; 73: 343-355.

19. STIKO des Bundesgesundheitsamtes. **Impfempfehlungen der ständigen Impfkommision des Robert Koch-Instituts.** Bundesgesundheitsblatt 1991. 1991; 8 (Issue):384-388.

20. STIKO am Robert Koch-Institut. **Empfehlungen der Ständigen Impfkommisssion (STIKO) am Robert Koch-Institut zur Pertussisschutzimpfung/Stand: Januar 2000.** Epidemiologisches Bulletin 2000: 9-20.

21. STIKO am Robert Koch-Institut. **Empfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut zur Pertussisschutzimpfung/Stand: Juli 2003.** Epidemiologisches Bulletin. 2004: 235-250.

22. Sin MA, Zenke R, Ronckendorf R, Littmann M, Jorgensen P, Hellenbrand W. **Pertussis outbreak in primary and secondary schools in Ludwigslust, Germany demonstrating the role of waning immunity.** Pediatr Infect Dis J 2009; 28 (3): 242-244.

23. Robert Koch-Institut RKI. **Impfquoten bei den Schuleingangsuntersuchungen in Deutschland 2008.** Epidemiologisches Bulletin 2010; 16: 138.

24. Liese JG, Renner C, Stojanov S, Belohradsky BH. **Clinical and epidemiological picture of B pertussis and B parapertussis infections after introduction of acellular pertussis vaccines.** Arch Dis Child 2003; 88 (8): 684-687.

25. STIKO am Robert Koch-Institut. **Empfehlung der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut zur Pertussisschutzimpfung/Stand: Juli 2010.** Epidemiologisches Bulletin 2010; 30: 283.

26. Forsyth KD, Wirsing von König CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. **Prevention of pertussis: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting.** Vaccine 2007; 25 (14): 2634-2642.

27. Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. **Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany.** Clin Infect Dis 2002; 35 (2): 162-167.

28. Madsen T. **Vaccination against whooping cough.** J Am Med Assoc 1933; 101 (3): 187-188.

29. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, Black SB, Shinefield HR, Ward JI, Marcy SM, DeStefano F, Chen RT, Immanuel V, Pearson JA, Vadheim CM, Rebolledo V, Christakis D, Benson PJ, Lewis N. **The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine.** N Engl J Med 2001; 345 (9): 656-661.

30. Juretzko P, Fabian-Marx T, Haastert B, Giani G, von Kries R, Wirsing von König CH. **Pertussis in Germany: regional differences in management and vaccination status of hospitalized cases.** Epidemiol Infect 2001; 127 (1): 63-71.

31. Heininger U. **Pertussisimpfung bei Kindern und Erwachsenen.** *Ars Medici* 2009; 11: 454-458.

32. Tinnion O, Hanlon M. **WITHDRAWN: Acellular vaccines for preventing whooping cough in children.** *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD001478.

33. Guiso N, Lécuyer A, de La Rocque F, Romain O, Werner A, Cohen R, Groups TFp. **2006-2009: Pertussis paediatric surveillance, in private practice, in France.** 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Nice, France, May 4-8, 2010, Book of Abstracts 2010, Abstract No 020 2010: 68-69.

34. von Linstow ML, Pontoppidan PL, von König CH, Cherry JD, Høgh B. **Evidence of Bordetella pertussis infection in vaccinated 1-year-old Danish children.** *Eur J Pediatr* 2010; 169 (9): 1119-1122.

35. Richie E, Punjabi NH, Harjanto SJ, Wangsasaputral F, Sukandar M, Supriatman M, Simanjuntak CH, Que JU, Cryz SJ, Jr. **Safety and immunogenicity of combined diphtheria-tetanus-pertussis (whole cell and acellular)-Haemophilus influenzae-b conjugate vaccines administered to Indonesian children.** *Vaccine* 1999; 17 (11-12): 1384-1393.

36. Shek LP, Khor ES, Tan GH, Low KT, Ong D, Roy J, Han HH, Bock HL, Lee BW. **Comparative study of the reactogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine and whole-cell pertussis vaccine administered to healthy Singaporean infants.** *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34 (4): 863-868.

37. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, Losonsky GA, Englund JA, Meade BD, Anderson EL, Steinhoff MC, Edwards KM. **Extensive swelling after**

booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. Pediatrics 2000; 105 (1): e12.

38. O'Brien JA, Caro JJ. **Hospitalization for pertussis: profiles and case costs by age.** BMC Infect Dis 2005; 5: 57.

39. Cherry JD. **The epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of Bordetella pertussis infection.** Pediatrics 2005; 115 (5): 1422-1427.

40. Neves N, Nogueira C, Felix M, Rocha G. **Bordetella pertussis infection confirmed by real-time PCR - the experience of a paediatric hospital.** 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Nice, France, May 4-8, 2010, Book of Abstracts 2010, Abstract No 142 2010: 145-146.

41. Liese J. **Pertussis: Eine "Kinderkrankheit" wird erwachsen und fordert neue Präventionsstrategien.** Kinder- und Jugendmedizin 2011; 3/2011: 144-146.

42. McIntyre P, Wood N. **Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies.** Curr Opin Infect Dis 2009; 22 (3): 215-223.

43. Aguas R, Goncalves G, Gomes MG. **Pertussis: increasing disease as a consequence of reducing transmission.** Lancet Infect Dis 2006; 6 (2): 112-117.

44. Litt DJ, Neal SE, Fry NK. **Changes in genetic diversity of the Bordetella pertussis population in the United Kingdom between 1920 and 2006 reflect vaccination coverage and emergence of a single dominant clonal type.** J Clin Microbiol 2009; 47 (3): 680-688.

45. Riffelmann M, Littmann M, Hulsse C, O'Brien J, Wirsing von Konig CH. **[Pertussis: incidence, symptoms and costs]**. Dtsch Med Wochenschr 2006; 131 (50): 2829-2834.
46. Aoyama T, Harashima M, Nishimura K, Saito Y. **Outbreak of pertussis in highly immunized adolescents and its secondary spread to their families.** Acta Paediatr Jpn 1995; 37 (3): 321-324.
47. Dinleyici EC, Kurugol Z. **6th World Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases (WSPID).** Expert Rev Vaccines 2010; 9 (3): 261-272.
48. Wiese-Posselt M, Hellenbrand W. **Changes to the varicella and pertussis immunisation schedule in Germany 2009: background, rationale and implementation.** Euro Surveill 2010; 15 (16): pii: 19548.
49. Greenberg DP, von Konig CH, Heininger U. **Health burden of pertussis in infants and children.** Pediatr Infect Dis J 2005; 24 (5 Suppl): 39-43.
50. Yaari E, Yafe-Zimmerman Y, Schwartz SB, Slater PE, Shvartzman P, Andoren N, Branski D, Kerem E. **Clinical manifestations of Bordetella pertussis infection in immunized children and young adults.** Chest 1999; 115 (5): 1254-1258.
51. Middleman AB, Bruner A. **Tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine: a position statement of the Society for Adolescent Medicine.** J Adolesc Health 2009; 45 (3): 316-317.
52. Cortese MM, Baughman AL, Zhang R, Srivastava PU, Wallace GS. **Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004.** Pediatrics 2008; 121 (3): 484-492.

53. Tozzi AE, Rava L, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. **Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life.** Pediatrics 2003; 112 (5): 1069-1075.

54. Wood N, Quinn HE, McIntyre P, Elliott E. **Pertussis in infants: preventing deaths and hospitalisations in the very young.** J Paediatr Child Health 2008; 44 (4): 161-165.

55. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, Jadavji T, Law B, Moore D. **Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada.** J Pediatr 2003; 143 (5): 576-581.

56. Rothstein E, Edwards K. **Health burden of pertussis in adolescents and adults.** Pediatr Infect Dis J 2005; 24 (5 Suppl): 44-47.

57. Edwards K, Freeman DM. **Adolescent and adult pertussis: disease burden and prevention.** Curr Opin Pediatr 2006; 18 (1): 77-80.

58. Castagnini LA, Munoz FM. **Clinical characteristics and outcomes of neonatal pertussis: a comparative study.** J Pediatr 2010; 156 (3): 498-500.

59. Stojanov S, Liese J, Belohradsky BH. **Hospitalization and complications in children under 2 years of age with Bordetella pertussis infection.** Infection 2000; 28 (2): 106-110.

60. Mooi FR. **Bordetella pertussis and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen.** Infect Genet Evol 2009; 10 (1): 36-49.

61. Tozzi AE, Pandolfi E, Celentano LP, Massari M, Salmaso S, Ciofi degli Atti ML. **Comparison of pertussis surveillance systems in Europe.** Vaccine 2007; 25 (2): 291-297.

62. Kundrat SL, Wolek TL, Rowe-Telow M. **Malignant pertussis in the pediatric intensive care unit.** Dimens Crit Care Nurs 2009; 29 (1): 1-5.

63. International classification of diseases - German modification: www.dimdi.de. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. last access date: December 2010.

64. Bevölkerungsstand: Bevölkerung nach Geschlecht und Altersjahre-Stichtag 31.12.- regionale Tiefe: Reg.-Bez./Stat. Region: <http://www.regionalstatistik.de>. Statistische Ämter des Bundes und der Länder. last access date: August 2010.

65. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle, Pflegetage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer: <http://www.gbe-bund.de>. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. last access date: August 2010.

66. Gesundheitsmonitor Bayern 2/2008: Schuleingangsuntersuchungen 2006/07: www.lgl.bayern.de. Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit. last access date: January 2011.

67. Herzig P, Hartmann C, Fischer D, Weil J, von Kries R, Giani G, Schrotten H, Wirsing von König CH. **Pertussis complications in Germany--3 years of hospital-based surveillance during the introduction of acellular vaccines.** Infection 1998; 26 (4): 227-231.

68. STIKO am Robert Koch-Institut. **Empfehlungen der ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut zur Impfung gegen Pertussis (veröffentlicht im Epidemiologischen Bulletin 3/06).** Epidemiologisches Bulletin. 2006; 3.

69. Juretzko P. **Komplikationen von Pertussiserkrankungen: Inzidenzschätzung und Quantifizierung der protektiven Wirkung gebräuchlicher Impfungen.** Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 2004. pp. 36.

70. Gordon M, Davies HD, Gold R. **Clinical and microbiologic features of children presenting with pertussis to a Canadian pediatric hospital during an eleven-year period.** *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13 (7): 617-622.

71. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy TV. **Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999.** *JAMA* 2003; 290 (22): 2968-2975.

72. Bhatt P, Halasa N. **Increasing rates of infants hospitalized with pertussis.** *Tenn Med* 2007; 100 (5): 37-39, 42.

73. Somerville RL, Grant CC, Grimwood K, Murdoch D, Graham D, Jackson P, Meates-Dennis M, Nicholson R, Purvis D. **Infants hospitalised with pertussis: estimating the true disease burden.** *J Paediatr Child Health* 2007; 43 (9): 617-622.

74. Halperin SA, Wang EE, Law B, Mills E, Morris R, Dery P, Lebel M, MacDonald N, Jadavji T, Vaudry W, Scheifele D, Delage G, Duclos P. **Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the Immunization Monitoring Program--Active (IMPACT).** *Clin Infect Dis* 1999; 28 (6): 1238-1243.

75. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, Heath P, Murdoch I, Zambon M, George R, Miller E. **Severe and unrecognised: pertussis in UK infants.** Arch Dis Child 2003; 88 (9): 802-806.
76. Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. **Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s.** Pediatr Infect Dis J 2003; 22 (7): 628-634.
77. Heininger U, Kleemann WJ, Cherry JD. **A controlled study of the relationship between Bordetella pertussis infections and sudden unexpected deaths among German infants.** Pediatrics 2004; 114 (1): e9-15.
78. Heininger U, Stehr K, Schmidt-Schlapfer G, Penning R, Vock R, Kleemann W, Cherry JD. **Bordetella pertussis infections and sudden unexpected deaths in children.** Eur J Pediatr 1996; 155 (7): 551-553.
79. Hoppe JE. **Neonatal pertussis.** Pediatr Infect Dis J 2000; 19 (3): 244-247.
80. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. **Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study.** Pediatrics 1997; 100 (6): E10.
81. de Melker HE, Schellekens JF, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rumke HC, Conyn-van Spaendonck MA. **Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data.** Emerg Infect Dis 2000; 6 (4): 348-357.
82. Skowronski DM, De Serres G, MacDonald D, Wu W, Shaw C, Macnabb J, Champagne S, Patrick DM, Halperin SA. **The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada.** J Infect Dis 2002; 185 (10): 1448-1453.

83. Gil A, Oyaguez I, Carrasco P, Gonzalez A. **Hospital admissions for pertussis in Spain, 1995-1998.** Vaccine 2001; 19 (32): 4791-4794.
84. Centers for Disease Control and Prevention CDC. **Pertussis-United States, 1997-2000.** JAMA 2002; 287 (8): 977-979.
85. Heininger U, Riffelmann M, Leineweber B, Wirsing von Koenig CH. **Maternally derived antibodies against Bordetella pertussis antigens pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in preterm and full term newborns.** Pediatr Infect Dis J 2009; 28 (5): 443-445.
86. Tan T, Trindade E, Skowronski D. **Epidemiology of pertussis.** Pediatr Infect Dis J 2005; 24 (5 Suppl): 10-18.
87. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, Grimprel E, Greenberg D, Halperin S, Liese J, Munoz-Rivas F, Teyssou R, Guiso N, Van Rie A. **Transmission of Bordetella pertussis to young infants.** Pediatr Infect Dis J 2007; 26 (4): 293-299.
88. Van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA. **Role of maternal pertussis antibodies in infants.** Pediatr Infect Dis J 2005; 24 (5 Suppl): S62-65.
89. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, Siegrist CA, Zepp F. **Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants.** J Pediatr 2008; 152 (5): 655-660, 660 e651.
90. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. **Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination.** Pediatr Infect Dis J 2005; 24 (5 Suppl): 58-61.

91. Hartmann C. **Stationär behandelte Keuchhusten-Fälle mit Komplikationen.** Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf, 1999. pp. 45.
92. Forsyth KD, Campins-Marti M, Caro J, Cherry JD, Greenberg D, Guiso N, Heininger U, Schellekens J, Tan T, von König CH, Plotkin S. **New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the global pertussis initiative.** Clin Infect Dis 2004; 39 (12): 1802-1809.
93. Rendi-Wagner P, Tobias J, Moerman L, Goren S, Bassal R, Green M, Cohen D. **The seroepidemiology of Bordetella pertussis in Israel--Estimate of incidence of infection.** Vaccine 2010; 28 (19): 3285-3290.
94. Walsh P, Overmeyer C, Kimmel L, Feola M, Pusavat J, Nguyen TA, Kuan S, Emery K, Rosengreen M, Mordechai E, Adelson ME. **Prevalence of Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis in Samples Submitted for RSV Screening.** West J Emerg Med 2008; 9 (3): 135-140.
95. Versteegh FG, Weverling GJ, Peeters MF, Wilbrink B, Veenstra-van Schie MT, van Leeuwen-Gerritsen JM, Mooi-Kokenberg EA, Schellekens JF, Roord JJ. **Community-acquired pathogens associated with prolonged coughing in children: a prospective cohort study.** Clin Microbiol Infect 2005; 11 (10): 801-807.
96. Ratnapalan S, Parkin PC, Allen U. **Case 1: The deadly danger of pertussis.** Paediatr Child Health 2005; 10 (4): 221-222.
97. Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Baron S, Guiso N, Njamkepo E, Caro V. **Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period.** Euro Surveill 2007; 12 (1).

8 Anhang

Anhangstabelle 1: Alle dokumentierten ICD-10-Codes der 171 hospitalisierten Pertussispatienten: Übersicht, aufgeteilt in ICD-10-Kapitel

ICD-10-Code	ICD-10-Code als Text	Häufigkeiten
A00-B99	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	
A08.0	Enteritis durch Rotaviren	2
A08.1	Akute Gastroenteritis durch Norovirus	1
A08.3	Enteritis durch sonstige Viren	1
A08.4	Virusbedingte Darminfektion	1
A09	Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis infektiösen Ursprungs	1
A37.0	Keuchhusten durch <i>Bordetella pertussis</i>	17
A37.9	Keuchhusten, nicht näher bezeichnet	7
B00.1	Dermatitis vesicularis durch Herpesviren	1
B09	Nicht näher bezeichnete Virusinfektion, die durch Haut- oder Schleimhautläsion gekennzeichnet ist	1
B37.0	Candida Stomatitis	9
B37.2	Kandidose der Haut und Nägel	2
B37.3	Kandidose der Vulva und Vagina	1
B37.88	Kandidose an sonstigen Lokalisationen	1
B96.3	<i>Haemophilus</i> und <i>Moraxella</i> als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind	2
D50-D90	Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe sowie bestimmte Störungen mit Beteiligung des Immunsystems	
D64.8	Sonstige näher bezeichnete Anämie	1
D70.7	Neutropenie, nicht näher bezeichnet	1
D72.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Leukozyten	1
D80.2	Selektiver IG-A-Mangel	1
E00-E90	Endokrine-, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	
E10.61	Typ-I-Diabetes	1
E23.0	Hypopituitarismus	1
E66.0	Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr	1
E66.8	Sonstige Adipositas	1
E83.5	Störungen des Kalziumstoffwechsels	1
E86	Volumenmangel	13
E87.1	Hypoosmolarität und Hyponatriämie	2
E87.2	Azidose	6
F00-F99	Psychische und Verhaltensstörungen	
F45.3	Somatoforme autonome Funktionsstörung	1
F90.0	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	2
F98.2	Fütterstörung im frühen Kindesalter	2

ICD-10-Code	ICD-10-Code als Text	Häufigkeiten
H00-H59	Krankheiten des Auges und der Augenanhangsgebilde	
H10.0	Mukopurulente Konjunktivitis	2
H10.8	Sonstige Konjunktivitis	1
H60-H95	Krankheiten des Ohres und des Warzenfortsatzes	
H65.1	Sonstige akute nichteitrig Otitis media	1
I00-I99	Krankheiten des Kreislaufsystems	
I49.5	Sick-Sinus-Syndrom	2
J00-J99	Krankheiten des Atmungssystems	
J00	Akute Rhinopharyngitis	1
J02.8	Akute Rhinopharyngitis durch sonstige näher bezeichnete Erreger	1
J04.1	Akute Tracheitis	1
J06.8	Sonstige Infektionen an mehreren Lokalisationen der oberen Atemwege	1
J06.9	Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet	2
J15.2	Pneumonie durch <i>Staphylokokken</i>	1
J15.6	Pneumonie durch andere aerobe gram-negative Bakterien	1
J15.8	Sonstige bakterielle Pneumonie	1
J17.0	Pneumonie bei andernorts klassifizierten bakteriellen Krankheiten	2
J17.1	Pneumonie bei andernorts klassifizierten Viruskrankheiten	1
J18.1	Lobärpneumonie, nicht näher bezeichnet	1
J20.5	Akute Bronchitis durch RS-Viren	1
J20.9	Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet	6
J30.1	Allergische Rhinopathie durch Pollen	1
J30.2	Sonstige saisonale allergische Rhinopathie	1
J31.0	Chronische Rhinitis	1
J32.4	Chronische Pansinusitis	1
J40	Bronchitis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet	7
J41.0	einfache chronische Bronchitis	1
J42	nicht näher bezeichnete chronische Bronchitis	1
J45.0	Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale	1
J45.8	Mischformen des Asthma bronchiale	1
J84.1	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose	1
J96.0	Akute respiratorische Insuffizienz, andernorts nicht klassifiziert	24
J96.1	Chronische respiratorische Insuffizienz, andernorts nicht klassifiziert	1
J96.9	Respiratorische Insuffizienz, nicht näher bezeichnet	2
J98.1	Lungenkollaps	2
J98.8	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten der Atemwege	1

ICD-10-Code	ICD-10-Code als Text	Häufigkeiten
K00-K93	Krankheiten des Verdauungssystems	
K21.0	Gastroösophageale Refluxkrankheit mit Ösophagitis	1
K42.9	Hernia umbilicalis mit Einklemmung, ohne Gangrän	1
K77.0	Leberkrankheiten bei andernorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten	1
L00-L99	Krankheiten der Haut und der Unterhaut	
L03.01	Phlegmone an Fingern	1
L03.02	Phlegmone an Zehen	1
L20.9	Atopisches Ekzem, nicht näher bezeichnet	1
L22	Windeldermatitis	21
L50.9	Urtikaria, nicht näher bezeichnet	1
M00-M99	Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems und des Bindegewebes	
M42.06	Juvenile Osteochondrose der Wirbelsäule: Lumbalbereich	1
P00-P96	Bestimmte Zustände, die ihren Zustand in der Perinatalperiode haben	
P22.8	Sonstige Atemnot beim Neugeborenen	1
P28.3	Schlafapnoe beim Neugeborenen	1
P28.4	Apnoe beim Neugeborenen	3
P28.5	respiratorisches Versagen beim Neugeborenen	3
P29.1	Herzrhythmusstörungen beim Neugeborenen	1
Q00-Q99	Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien	
Q02	Mikrozephalie	1
Q21.1	Vorhofseptumdefekt	1
Q21.2	Defekt des Vorhof- und Kammerseptums	1
R00-R99	Symptome und abnorme klinische und Laborbefunde, die andernorts nicht klassifiziert sind	
R00.0	Tachykardie, nicht näher bezeichnet	1
R00.1	Bradykardie, nicht näher bezeichnet	1
R05	Husten	7
R06.0	Dyspnoe	4
R06.1	Stridor	2
R06.3	Periodische Atmung	1
R06.80	Akutes lebensbedrohliches Ereignis im Säuglingsalter	1
R06.88	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen der Atmung	12
R11	Übelkeit und Erbrechen	6
R13.9	Sonstige und nicht näher bezeichnete Dysphagie	1
R14	Flatulenz und verwandte Zustände	2
R23.0	Zyanose	4
R40.2	Koma, nicht näher bezeichnet	1
R50.9	Fieber, nicht näher bezeichnet	1

ICD-10-Code	ICD-10-Code als Text	Häufigkeiten
R55	Synkope und Kollaps	1
R56.0	Fieberkrämpfe	1
R56.8	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe	1
R62.8	Sonstiges Ausbleiben der erwarteten physiologischen Entwicklung	3
R63.3	Ernährungsprobleme und unsachgemäße Ernährung	12
R74.0	Erhöhung der Transaminasewerte und des Laktat-Dehydrogenase-Wertes	1
S00-T98	Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen	
T17.9	Fremdkörper in den Atemwegen, Teil nicht näher bezeichnet	1
U00-U99	Schlüsselnummern für besondere Zwecke	
U50.30	Mittelschwere motorische Funktionseinschränkung	1
U51.20	Schwere kognitive Funktionseinschränkung	1
U80.0	<i>Staphylococcus aureus</i> mit Resistenz gegen Oxacillin, Glykopeptid-Antibiotika, Chinolone, Streptogramine oder Oxazolidinone	2
Z00-Z99	Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen	
Z03.3	Beobachtung bei Verdacht auf neurologische Krankheit	1
Z03.8	Beobachtung bei sonstigen Verdachtsfällen	5
Z20.8	Kontakt mit und Exposition gegenüber sonstigen übertragbaren Krankheiten	2
Z22.3	Keimträger anderer näher bezeichneter bakterieller Krankheiten	1
Z22.9	Keimträger von Infektionskrankheit, nicht näher bezeichnet	1
Z29.0	Isolierung als prophylaktische Maßnahme	34
Z38.0	Einling, Geburt im Krankenhaus	1
Z71	Personen, die das Gesundheitswesen zum Zwecke anderer Beratung oder ärztlicher Konsultation in Anspruch nehmen, andernorts nicht klassifiziert	1
Z76.3	Gesunde Begleitperson einer kranken Person	56

**Anhangstabelle 2: ICD-10-Primär Diagnosen der 171 hospitalisierten
Pertussispatienten, aufgeteilt nach ICD-10-Kapiteln**

ICD-10-Code	ICD-10-Code als Text	n Patienten (%)
A00-B99	Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten	
A08.0	Darminfektion durch Rotaviren	1 (1%)
A37.0	Keuchhusten durch <i>Bordetella pertussis</i>	101 (59%)
A37.9	Keuchhusten, nicht näher bezeichnet	46 (27%)
A49.3	Mycoplasmeninfektion nicht näher bezeichneter Lokalisation	1 (1%)
B27.0	Mononukleose durch Gamma-Herpesviren	1 (1%)
E00-E90	Endokrine-, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten	
E86	Volumenmangel	1 (1%)
J00-J99	Krankheiten des Atmungssystems	
J00	Akute Rhinopharyngitis	1 (1%)
J06.8	sonstige Infektionen an mehreren Lokalisationen der oberen Atemwege	1 (1%)
J06.9	Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet	2 (1%)
J18.0	Bronchopneumonie, nicht näher bezeichnet	2 (2%)
J18.9	Pneumonie, nicht näher bezeichnet	1 (1%)
J20.5	Akute Bronchitis durch RS-Viren	1 (1%)
J20.8	Akute Bronchitis durch sonstige näher bezeichnete Erreger	1 (1%)
J20.9	Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet	3 (2%)
J40	Bronchitis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet	1 (1%)
J45.0	Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale	1 (1%)
J45.8	Mischformen des Asthma bronchiale	1 (1%)
K00-K93	Krankheiten des Verdauungssystems	
K59.0	Obstipation	1 (1%)
P00-P96	Bestimmte Zustände, die ihren Ursprung in der Perinatalperiode haben	
P28.4	Apnoe beim Neugeborenen	1 (1%)
R00-R99	Symptome und abnorme klinische Laborbefunde, die andernorts nicht klassifiziert sind	
R05	Husten	1 (1%)
R06.88	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen der Atmung	1 (1%)
R11	Übelkeit und Erbrechen	1 (1%)
total		171 (100%)

Anhangstabelle 3: DRGs laut Fallpauschalenkatalog 2008 bei 171 hospitalisierten Pertussispatienten

DRG		Patienten n (%)
A13E	Beatmung >95 und <250 h; ohne komplexe Prozedur, mit intensivmedizinischer Komplexbehandlung; mittlere Verweildauer: 20,6 d	2 (1%)
D63Z	Otitis media oder Infektion der oberen Atemwege; Alter <3 Jahre; mittlere Verweildauer: 3,3 d	4 (2%)
E64B	respiratorische Insuffizienz; Alter <10 Jahre; mittlere Verweildauer: 6,2 d	1 (1%)
E69C	Bronchitis und Asthma bronchiale; ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere oder schwere CC; Alter <1 Jahr; ohne RS-Virusinfektion; mittlere Verweildauer: 4,1 Tage	2 (1%)
E69D	Bronchitis und Asthma bronchiale; Alter >0 & <6 Jahre; mittlere Verweildauer: 3,6 d	3 (2%)
E69E	Bronchitis und Asthma bronchiale; Alter >5 und <16 Jahre und ein Belegungstag oder ohne äußerst schwere oder schwere CC oder Beschwerden und Symptome der Atmung ohne komplexe Diagnose; Alter <16 Jahre; mittlere Verweildauer: 3,3 d	5 (3%)
E70A	Keuchhusten und akute Bronchiolitis; Alter <3 Jahre; mittlere Verweildauer: 6,3 d	107 (63%)
E70B	Keuchhusten und akute Bronchiolitis; Alter >2 Jahre; mittlere Verweildauer: 6,5 d	24 (14%)
E77D	andere Infektionen oder Entzündungen der Atmungsorgane; Alter >0 Jahre; mittlere Verweildauer: 5,8 d	3 (2%)
G67A	Ösophagitis, Gastroenteritis und verschiedene Erkrankungen der Verdauungsorgane oder gastrointestinale Blutungen mit äußerst schwerer oder schwerer CC oder Alter <74 Jahre oder Ulkuserkrankung mit schwerer CC oder >74 Jahre; mehr als ein Belegungstag mit komplizierter Diagnose oder Dialyse; mittlere Verweildauer: 6,7 d	1 (1%)
G67E	[laut Fallpauschalenkatalog nicht existent]	2 (1%)
N61Z	Infektion und Entzündung der weiblichen Geschlechtsorgane; mittlere Verweildauer: 4,5 d	1 (1%)
P06A	Neugeborenes mit Beatmung >24 h; mittlere Verweildauer: 26,2d	1 (1%)
P60B	Neugeborenes mit Beatmung >24 h; mittlere Verweildauer: 2,2d	1 (1%)
P60C	Neugeborenes mit Beatmung >24 h; mittlere Verweildauer: 1,7 d	1 (1%)
P67A	Neugeborenes, Aufnahmegegewicht >2499g; mit mehreren schweren Problemen; mittlere Verweildauer: 10,5 d	2 (1%)
P67B	Neugeborenes; Aufnahmegegewicht >2499g ohne signifikante OR-Prozedur, ohne Beatmung >95 h, mit schwerem Problem oder anderem Problem, mehr als ein Belegungstag oder mit nicht signifikanter OR-Prozedur, mit komplizierter Diagnose; mittlere Verweildauer: 7,4 d	4 (2%)
T63C	andere virale Erkrankungen; mittlere Verweildauer: 4,3 d	1 (1%)
Summe		171 (100%)

Anhangstabelle 4: OPS-Codes, eingeteilt in OPS-Kapitel, bei 171 hospitalisierten Pertussispatienten

OPS-Code	OPS-Code als Text	n Prozeduren	n Patienten (%)
Kapitel 1: 1-10...1-99	Diagnostische Maßnahmen		
1-20...1-33	Untersuchung einzelner Körpersysteme		
1-202...	Neurologische Untersuchungen		
1-20b			
1-204.2	Untersuchung des Liquorsystems: Lumbale Liquorpunktion zur Liquorentnahme	1	1 (1%)
1.207.0	Elektroenzephalographie (EEG): Routine-EEG (10/20 Elektroden)	4	2 (1%)
1-207.1	Elektroenzephalographie (EEG): Schlaf-EEG (10/20 Elektroden)	1	1 (1%)
1.208.8	Registrierung evozierter Potentiale: Otoakustische Emissionen	1	1 (1%)
1-242...	Untersuchungen im HNO-Bereich		
1-247			
1-242	Audiometrie	1	1 (1%)
1-70...1-79	Funktionstests		
1-710	Pneumologische Funktionsuntersuchungen: Ganzkörperplethysmographie	3	3 (2%)
1-790	Physiologische Funktionstests: Kardiorespiratorische Polysomnographie	1	1 (1%)
1-84...1.85	Explorative diagnostische Maßnahmen		
1-843	Diagnostische Punktion und Aspiration; Exkl.: Diagnostische Aspiration aus dem Bronchus	1	1 (1%)
Kapitel 3: 3-03...3-99	Bildgebende Diagnostik		
3-20...3-26	Computertomographie (CT)		
3-200	Native CT des Schädels	1	1 (1%)
3-222	CT des Thorax mit Kontrastmittel	1	1 (1%)
3-80...3-84	Magnetresonanztomographie (MRT)		
3-800	Native MRT des Schädels	1	1 (1%)
Kapitel 5: 5-01...5-05	Operationen		
5-38...5-39	Operationen an den Blutgefäßen		
5-388.91	Inzision, Exzision und Verschluss von Blutgefäßen: Naht von Blutgefäßen: Tiefe Venen: V. jugularis	1	1 (1%)
5-399.7	Andere Operationen an Blutgefäßen: Entfernung von venösen Katheterverweilsystemen	1	1 (1%)
Kapitel 8: 8-01...8-99	Nichtoperative therapeutische Maßnahmen		
8-01...8-02	Applikation von Medikamenten und Nahrung und therapeutische Injektion		
8-010...	Applikation von Medikamenten und Nahrung		
8-016			
8-010.1	Applikation von Medikamenten und Elektrolytlösungen über das Gefäßsystem bei Neugeborenen: intraarteriell, kontinuierlich	1	1 (1%)

OPS-Code	OPS-Code als Text	n Prozeduren	n Patienten (%)
8-010.3	<i>Applikation von Medikamenten und Elektrolytlösungen über das Gefäßsystem bei Neugeborenen: intravenös, kontinuierlich</i>	6	6 (4%)
8-015.0	<i>Enterale Ernährungstherapie als Hauptbehandlung: Über eine Sonde</i>	1	1 (1%)
8-016	<i>Parenterale Ernährungstherapie als medizinische Hauptbehandlung</i>	3	1 (1%)
8-017	<i>nicht existent</i>	2	2 (1%)
8-018	<i>nicht existent</i>	1	1 (1%)
8-020...	Therapeutische Injektion		
8-020.y			
8-020.x	<i>Therapeutische Injektion: Sonstige</i>	1	1 (1%)
8-31...8-39	Immobilisation und spezielle Lagerung		
8.390...	Lagerungsbehandlung		
8.390.y			
8.390.0	<i>Lagerungsbehandlung: Lagerung im Spezialbett</i>	1	1 (1%)
8-390.1	<i>Lagerungsbehandlung: Therapeutisch-funktionelle Lagerung auf neurophysiologischer Grundlage</i>	1	1 (1%)
8-52...8-54	Strahlentherapie, nuklearmedizinische Therapie und Chemotherapie		
8-541...	Zytostatische Chemotherapie, Immuntherapie und antiretrovirale Therapie		
8-548			
8-547.30	<i>Andere Immuntherapie: Immunsuppression: Intravenös</i>	1	1 (1%)
8-70...8-72	Maßnahmen für das Atmungssystem		
8-701	Zugang bei maschineller Beatmung und Maßnahmen zum Offenhalten der Atemwege: einfache endotracheale Intubation	3	3 (2%)
8-711...	Maschinelle Beatmung über Maske oder Tubus		
8-717			
8-711.1	<i>Maschinelle Beatmung bei Neugeborenen und Säuglingen: Kontrollierte Beatmung bei Neugeborenen</i>	2	2 (1%)
8-711.2	<i>Maschinelle Beatmung bei Neugeborenen und Säuglingen: Assistierte Beatmung bei Neugeborenen</i>	1	1 (1%)
8-720	Sauerstoffzufuhr bei Neugeborenen	2	2 (1%)
8-77	Maßnahmen im Rahmen der Reanimation	1	1 (1%)
8-80...8-85	Maßnahmen für den Blutkreislauf		
8-831...	Therapeutische Katheterisierung und Kanüleneinlage in Gefäße		
8-83c			
8-831.0	<i>Legen und Wechsel eines Katheters in Zentralvenöse Gefäße: Legen</i>	1	1 (1%)
8-837.k0	<i>Perkutan-transluminale Gefäßintervention an Herz und Koronargefäßen: Einlegen eines nicht medikamentenfreisetzens Stents: Ein Stent in eine Koronararterie</i>	1	1 (1%)
8-54.2	Extrakorporale Zirkulation und Behandlung von Blut: Hämodialyse: Intermittierend, Antikoagulation mit Heparin oder ohne Antikoagulation	2	1 (1%)
8-90...8-91	Anästhesie und Schmerztherapie		
8-900	Intravenöse Anästhesie	3	1 (1%)

OPS-Code	OPS-Code als Text	n Prozeduren	n Patienten (%)
8-903	(Analgo-) Sedierung	2	1 (1%)
8-92...8-93	Patientenmonitoring		
8-930	Monitoring von Atmung, Herz und Kreislauf ohne Messung des Pulmonalarteriendruckes und des zentralen Venendruckes	61	56 (34%)
8-97...8-98	Komplexbehandlung		
8-980...	Sonstige multimodale Komplexbehandlung		
8-98d			
8-980.3	<i>Intensivmedizinische Komplexbehandlung (Basisprozedur): 1105 bis 1656 Aufwandspunkte</i>	1	1 (1%)
8-987.10	<i>Komplexbehandlung bei Besiedelung oder Infektion mit multiresistenten Erregern (MRE): Komplexbehandlung nicht auf spezieller Isoliereinheit: Bis zu 6 Behandlungstage</i>	1	1 (1%)
Kapitel 9: 9-20...9-99	Ergänzende Maßnahmen		
9-26...9-28	Geburtsbegleitende Maßnahmen und Behandlung wegen Infertilität		
9-262.0	Postpartale Versorgung des Neugeborenen: Routineversorgung	1	1 (1%)
total		119	105 (61%)



9 Danksagung

Mein allerherzlichster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Johannes G. Liese für die Überlassung des Themas, seine ständigen Bemühungen und sehr hilfreichen Anregungen zur Gestaltung der Arbeit.

Außerdem möchte ich mich sehr herzlich bei Frau Dr. Andrea Streng für die außerordentlich kompetente und sehr nette Betreuung und Unterstützung bedanken.

Ein ganz liebes Dankeschön möchte ich auch an Frau Dr. Jasmin Benser richten, die mir oftmals in den anstrengenden Stunden der statistischen Auswertung und darüber hinaus fachlich und freundschaftlich zur Seite stand.

Vielen lieben Dank auch an Frau Sabrina Hanke für ihre häufigen Literaturbestellungen.

Ganz lieben Dank auch meinen beiden Freundinnen Johanna Dreß und Kathrin Behrendt für das Korrekturlesen meiner Arbeit und vor allem für ihre langjährige, innige Freundschaft.

Außerdem möchte ich meiner Familie danken, die mir durch ihre Unterstützung, ihren liebevollen Zuspruch und ihre wertvollen Ratschläge diese Arbeit und vieles mehr im Leben ermöglicht hat.