

Aus der Abteilung Epidemiologie und Biometrie
des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. G. Giani

Komplikationen von Pertussiserkrankungen:
Inzidenzschätzung und Quantifizierung der protektiven Wirkung
gebräuchlicher Impfungen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Petra Juretzko

2004

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab

Dekan

Referent: Univ.-Prof. Dr. Giani

Korreferent: Prof. Dr. Wirsing von König

Gewidmet
Mark und meinen Eltern
in Liebe

Danksagung

Den Herren Prof. Dr. rer. nat. G. Giani, Dr. med. P. Herzig, Prof. Dr. med. C.H. Wirsing von König und Prof. Dr. med. R. von Kries danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die vielfältigen inhaltlichen Anregungen. Insbesondere danke ich Prof. Dr. rer. nat. G. Giani für die Betreuung meiner Arbeit und Prof. Dr. med. C.H. Wirsing von König für die Übernahme des Koreferats. Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts an der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung meiner Tätigkeit. Vor allem danke ich Dr. med. T. Fabian-Marx für wertvolle Vorarbeiten, sowie Dr. rer. nat. B. Haastert und Dr. med. J. Rosenbauer, die mir bei Fragen zur statistischen Auswertung mit Rat und Tat zur Seite standen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Ehemann Dr. med. Mark Oette für seine konstruktive Kritik bei der Abfassung des Manuskripts und seine emotionale Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Krankheitsbild	1
1.3 Erreger und Virulenzfaktoren	3
1.4 Labordiagnostik	4
1.4.1 Kultur	4
1.4.2 Polymerasekettenreaktion (PCR)	5
1.4.3 Direkte Immunfluoreszenz	5
1.4.4 Serologie	6
1.5 Pertussisimpfstoffe	7
1.6 Epidemiologische Situation weltweit	8
1.7 Altersverteilung	10
1.8 Epidemiologische Situation in Deutschland	11
1.9 Impfempfehlungen in Deutschland	14
1.10 Wirksamkeit der zurzeit gebräuchlichen Impfstoffe	14
1.11 Zur Public-Health-Bedeutung der Wirksamkeit inkompletter Impfserien	17
1.12 Studienziele	18
1.12.1 Deskriptiver Studienteil	18
1.12.2 Analytischer Studienteil	19
2 Methoden	20
2.1 Falldefinition, Studienzeitraum, Risikopopulation	20
2.2 Datenerfassung	21
2.3 Befragung der Kliniken	22
2.4 Schätzung der Vakzine-Effektivität nach der Screening-Methode	22
2.4.1 Erhebung des Impfstatus der erkrankten Fälle	23
2.4.2 Pertussis-Durchimpfungsrate der deutschen Bevölkerung	24

2.5	Fall-Kontroll-Studie	24
2.5.1	Matching	25
2.5.2	Rekrutierung der Fälle	26
2.5.3	Rekrutierung der Kontrollen	26
2.5.4	Befragung der Fall- und Kontroll-Eltern	26
2.5.5	Erfasste Einflussfaktoren auf Pertussis-Hospitalisierung und Durchimpfungsrate	27
2.5.6	Befragung der Kinder- bzw. Hausärzte	28
2.6	Maßnahmen zur Steigerung des Rücklaufs	28
2.7	Maßnahmen bei Informationslücken oder Unplausibilitäten	29
2.8	Statistische Methoden	29
2.8.1	Deskriptiver Studienteil	29
2.8.2	Berechnung der Effektivität von Pertussisimpfstoff nach der Screening-Methode	29
2.8.3	Berechnung der Effektivität von Pertussisimpfstoff in den Fall-Kontroll-Studien	30
2.9	Datenschutz	31
3	Ergebnisse	33
3.1	Epidemiologie hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen bei Kindern unter 16 Jahren in Deutschland	33
3.1.1	Hospitalisierungen wegen Pertussis 1997-1998	33
3.1.1.1	Meldezahlen	33
3.1.1.2	Pertussisinzidenz	34
3.1.1.3	Geschlechtsabhängige Unterschiede	35
3.1.1.4	Nationalität	35
3.1.1.5	Altersverteilung	36
3.1.1.6	Multivariate Analyse	38
3.1.1.7	Verteilung der Komplikationen	38
3.1.1.8	Impfstatus	39
3.1.1.9	Stationäre Verweildauer	41
3.1.1.10	Labordiagnostik	41
3.1.2	Hospitalisierungen wegen Pertussiskomplikationen 1997-2000	42
3.1.2.1	Meldezahlen	42
3.1.2.2	Verteilung der Komplikationen	43
3.1.2.3	Inzidenz von Pertussiskomplikationen	44
3.1.2.4	Geschlechtsabhängige Unterschiede	46
3.1.2.5	Nationalität	46
3.1.2.6	Altersverteilung	47
3.1.2.7	Multivariate Analyse	49

3.1.2.8	Saisonalität und epidemischer Zyklus	50
3.1.2.9	Stationäre Verweildauer	51
3.1.2.10	Labordiagnostik	52
3.2	Vakzine-Effektivität nach der Screening-Methode	53
3.2.1	Beschreibung der Studienpopulation	53
3.2.1.1	Hospitalisierte Pertussisfälle 1997-1998	53
3.2.1.2	Hospitalisierte Pertussisfälle mit Komplikationen 1997-2000	54
3.2.2	Impfstatus der erkrankten Kinder	54
3.2.2.1	Hospitalisierte Pertussisfälle 1997-1998	54
3.2.2.2	Hospitalisierte Pertussisfälle mit Komplikationen 1997-2000	55
3.2.3	Impfstatus der Bevölkerung	56
3.2.4	Schätzung der Vakzine-Effektivität	58
3.2.4.1	Hospitalisierungspflichtige Pertussisfälle 1997-1998	58
3.2.4.2	Hospitalisierungspflichtige Pertussisfälle mit Komplikationen 1997-2000	58
3.2.4.3	Sensitivitätsanalyse	59
3.3	Fall-Kontroll-Studien zur Effektivität der Pertussisimpfung	60
3.3.1	Effektivität der Impfung gegenüber hospitalisierungspflichtigen Pertussiserkrankungen	60
3.3.1.1	Studienkollektiv	60
3.3.1.2	Non-Responder-Analyse	60
3.3.1.3	Impfstatus der Fälle	61
3.3.1.4	Impfstatus der Kontrollen	62
3.3.1.5	Univariate Analyse möglicher Confounder	63
3.3.1.5.1	Nationalität	63
3.3.1.5.2	Sozialvariablen	64
3.3.1.5.3	Haushaltszusammensetzung	64
3.3.1.5.4	Wohnsituation	64
3.3.1.5.5	Vorerkrankungen des Kindes	64
3.3.1.5.6	Alter der Eltern	65
3.3.1.6	Einflussfaktoren auf die Durchimpfungsrate	68
3.3.1.7	Rohe Analyse der Vakzine-Effektivität	70
3.3.1.8	Multivariate Analyse der Vakzine-Effektivität	70
3.3.1.9	Vakzine-Effektivität verschiedener Impfstoffe	73
3.3.1.10	Durch zeitgerechte Immunisierung zu vermeidende Hospitalisierungen	74
3.3.2	Effektivität der Impfung gegenüber hospitalisierten Pertussiskomplikationen	74
3.3.2.1	Studienkollektiv	74
3.3.2.2	Non-Responder-Analyse	75
3.3.2.3	Impfstatus der Fälle	76
3.3.2.4	Impfstatus der Kontrollen	77
3.3.2.5	Univariate Analyse möglicher Confounder	78

3.3.2.5.1	Nationalität	78
3.3.2.5.2	Sozialvariablen	79
3.3.2.5.3	Haushaltszusammensetzung	79
3.3.2.5.4	Wohnsituation	79
3.3.2.5.5	Vorerkrankungen des Kindes	80
3.3.2.5.6	Alter der Eltern	80
3.3.2.6	Rohe Analyse der Vakzine-Effektivität	83
3.3.2.7	Multivariate Analyse der Vakzine-Effektivität	84
4	Diskussion	86
4.1	Epidemiologie hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen bei Kindern unter 16 Jahren in Deutschland	86
4.1.1	Vollständigkeit und Validität der Datenerfassung	86
4.1.2	Höhe und Zeittrends der Inzidenz von hospitalisierungspflichtigem Pertussis mit und ohne Komplikationen	88
4.1.3	Verteilung der Komplikationen	89
4.1.4	Geschlechtsabhängigkeit der Inzidenz	90
4.1.5	Nationalitätsspezifische Unterschiede	91
4.1.6	Altersabhängigkeit der Inzidenz	91
4.1.7	Regionale Inzidenzunterschiede	92
4.1.8	Impfstatus der hospitalisierten Fälle	94
4.1.9	Stationäre Verweildauer	95
4.1.10	Diagnostische Verfahren	96
4.2	Vakzine-Effektivität nach der Screening-Methode	96
4.3	Fall-Kontroll-Studien zur Effektivität der Pertussisimpfung	100
5	Schlussfolgerungen	106
6	Literaturverzeichnis	108
	Anhang	133
	Anhang A: Publikationen	
	Anhang B: Erhebungsinstrumente	

Abkürzungsverzeichnis

AGG	Agglutinogen
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
DFA	Direkte Immunfluoreszenz
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
EPI	Expanded Programme on Immunization
ESPED	Erhebungseinheit für Seltene Pädiatrische Erkrankungen in Deutschland
FHA	Filamentöses Hämagglutinin
IFT	Indirekter Immunfluoreszenztest
IMS	Institut für Medizinische Statistik
KI	Konfidenz-Intervall
OR	Odds-Ratio
PCR	Polymerase Chain Reaction, Polymerasekettenreaktion
PCV	Proportion of cases vaccinated, Anteil der Geimpften unter den Fällen
PHLS	Public Health Laboratory Service
PJ	Personenjahre
PPV	Proportion of population vaccinated, Durchimpfungsrate der Bevölkerung
PT	Pertussis-Toxin
STIKO	Ständige Impfkommission am Robert Koch-Institut
VE	Vakzine-Effektivität
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation

1 Einleitung

Die vorliegende Arbeit beruht auf einem von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Forschungsvorhaben. Die Ergebnisse wurden vorab in einem Abschlussbericht zusammengefasst (DFG-Kennzeichen: GI 186/2-1 und GI 186/2-2).

1.1 Allgemeines

Pertussis ist eine hochinfektiöse Atemwegserkrankung, deren Auswirkungen in Deutschland häufig unterschätzt werden. Die Übertragungsrate (Attack rate) bei Suszeptiblen liegt vor allem bei engem Kontakt im Haushalt nahe 100% [Lambert, 1965; Aoyama, Murase, Kato & Iwata, 1985; Aoyama, Murase, Kato, Iwai & Iwata, 1989; Aoyama, 1996; Trollfors et al., 1997; Cherry & Heininger, 1998; Wirsing von König et al., 1998; World Health Organization, 1998]. Besonders junge Säuglinge, die noch nicht durch eine Impfung geschützt werden können, sind durch Keuchhusten gefährdet [Davis, Strebel, Cochi, Zell & Hadler, 1992; Farizo et al., 1992; Heininger, 1996]. Einen Nestschutz gibt es nicht [Bass & Zacher, 1989; Donelli Hampl & Olson, 1995; Beutel, Schwebeke & Schmitt, 1996]. Vor allem Kinder mit kardialen oder pulmonalen Grunderkrankungen haben ein erhöhtes Risiko für einen schweren Verlauf der Erkrankung [Heininger, 1996].

Schon im 16. Jahrhundert wurde die infektiöse Natur von Keuchhusten von Guillaume de Baillou erkannt [Cone, 1970]. 1670 wurde der Name Pertussis (etwa intensiver oder brutaler Husten) von Sydenham geprägt, der das Krankheitsbild genau beschrieb [Olson, 1975]. Bordet und Gengou gelang 1906 die Identifikation und Isolierung des Erregers Bordetella pertussis [Bordet & Gengou, 1906].

1.2 Krankheitsbild

Die Inkubationszeit für Keuchhusten beträgt 5-21 Tage, typischerweise 7-10 Tage [Heininger, 1996; Zimmerman, Wald & Ahwesh, 1996]. Die Erkrankung verläuft in drei Stadien. Das katarrhalische Prodromalstadium (Stadium catarrhale) ist durch erkältungsähnliche Symptome gekennzeichnet und dauert etwa ein bis zwei Wochen. Häufige Symptome sind Schnupfen und ein milder, nicht produktiver Husten, gelegentliche kommen eine Konjunktivitis und erhöhte Temperaturen hinzu [Heininger, 1996; Zimmerman et al., 1996; Cherry, 1999]. In

dieser Phase ist die Erregerausscheidung und damit die Infektiosität am größten [Heininger et al., 1993; Zimmerman et al., 1996; Kerr & Matthews, 2000].

Es folgt das Paroxysmalstadium (Stadium convulsivum), das durch wiederholte, vor allem nächtliche Serien von 5-10 Hustenstößen (Paroxysmen) während der Expiration charakterisiert wird. Häufig folgt der forcierte Versuch durch die noch verengte Glottis einzuatmen, was das typische inspiratorische Juchzen (Keuchen) auslöst. Bis zu 10-30 Hustenattacken pro Tag, die zum Teil von posttussivem Erbrechen begleitet sind, können die Patienten erschöpfen mit der Folge eines Gewichtsverlustes. Häufig ist eine Zyanose zu beobachten, auch Schleimhautblutungen können auftreten. Fieber oder sonstige Zeichen einer systemischen Entzündung sind nicht typisch [Cherry, 1996]. Eine Leukozytose und insbesondere eine Lymphozytose sind häufig [Fröhlich, 1897; Heininger, Klich, Stehr & Cherry, 1997], jedoch nicht in allen Fällen nachweisbar [Wirsing von König, 1992]. Zwischen den Hustenanfällen erscheinen die Patienten nicht krank. Das Paroxysmalstadium dauert etwa 2-6 Wochen [Heininger, 1996; Zimmerman et al., 1996; Kerr & Matthews, 2000].

Im Rekonvaleszenzstadium (Stadium decrementi) klingt der Husten über 1-3 Wochen allmählich ab. Teilweise können die Hustenattacken jedoch auch über mehrere Monate anhalten [Heininger, 1996; Zimmerman et al., 1996].

Nicht in jedem Fall präsentiert sich Keuchhusten unter dem typischen klinischen Bild. Atypische Verläufe, die einer Bronchitis ähneln können, sind beschrieben und treten vor allem bei älteren Personen und Geimpften auf. Hier steht ein prolongierter Husten im Vordergrund der Symptomatik [Mink et al., 1992; Mink, Sirota & Nugeni, 1994; Wright, Edwards, Decker & Zeldin, 1995; Yaari et al., 1999]. Auch junge Säuglinge zeigen vielfach keine typische Symptomatik. Pertussis kann sich in dieser Altersgruppe nur mit unspezifischem Husten oder mit Apnoen als einzigem klinischen Symptom manifestieren [Congeni, Orenstein & Nankervis, 1978; Christie & Baltimore, 1989; Heininger, Stehr & Cherry, 1992; Aujard, Bedu, Baumann & Bingen, 1995; Beutel et al., 1996; Lu, Kirby & Schutze, 1996; Ranganathan et al., 1999].

Auch asymptomatische Verlaufsformen wurden beschrieben [Mertsola, Ruuskanen, Eerola & Viljanen, 1983; Deen et al., 1995]. Beispielsweise fand sich in einer Haushaltkontaktstudie bei 26% der exponierten Erwachsenen ein klassischer Keuchhusten, bei 29% eine atypische Symptomatik und bei 45% Hinweise für eine asymptomatische Infektion [Thomas & Lambert, 1987].

Pertussis kann insbesondere im Kindesalter mit verschiedenen Komplikationen einhergehen. Als typische schwere Komplikationen gelten vor allem Apnoen, Pneumonien, Krampfanfälle und Enzephalopathien [Cherry, 1984; Heininger, 1996]. Vor allem Pneumonien und Apnoen treten häufig auf; in früheren amerikanischen Untersuchungen wurden sie bei etwa 10-20% der gemeldeten Fälle beobachtet [Davis et al., 1992; Farizo et al., 1992]. Eine intrakranielle Druckerhöhung wird neben der Hypoxie als Auslöser für Krampfanfälle und Enzephalopathien diskutiert [Galazka, 1992; Beutel et al., 1996; Zimmerman et al., 1996]. Letztere besonders gefürchtete Komplikation tritt in etwa 0,1-1% aller Erkrankungsfälle auf [Davis et al., 1992; Farizo et al., 1992; Güris et al., 1999; Kerr & Matthews, 2000]. Jeweils etwa ein Drittel der Enzephalopathien verläuft letal, ein Drittel heilt folgenlos ab und ein Drittel verursacht bleibende Schäden [Mortimer, 1994]. Insgesamt liegt die Letalität für Keuchhusten bei etwa 0,01%-0,2% in Industriestaaten [Galazka, 1992; Ivanoff & Robertson, 1997, Güris et al, 1999]. Für Säuglinge ist jedoch mit einer weitaus höheren Letalität zu rechnen [Farizo et al., 1992; Güris et al, 1999].

Zusätzlich sind sekundäre Krankheitsfolgen zu berücksichtigen. Verhaltensauffälligkeiten, beeinträchtigte Sozialkontakte auch der Geschwister, gestörter Schlaf der Eltern, soziale Isolation oder sogar sozioökonomische Konsequenzen durch das Fehlen der Eltern am Arbeitsplatz wurden in einer Untersuchung bei 50-75% aller erkrankten Kinder bzw. deren Familien beschrieben [Bigl & Kluge, 1999].

Eine Keuchhustenerkrankung hinterlässt eine mehrjährige Immunität. Zweiterkrankungen können schon im jungen Erwachsenenalter auftreten [Schmitt-Grohé et al., 1995; Wirsing von König, Postels-Multani, Bock & Schmitt, 1995]. Vor Einführung der Pertussisimpfung waren klinisch manifeste Pertussiserkrankungen bei Erwachsenen selten, weil durch eine persistierende Erregerexposition die Immunität durch eine Vielzahl von natürlichen Boostern aufrechterhalten wurde, ohne dass eine manifeste Erkrankung auftrat [Trollfors & Rabo, 1981; Schmitt-Grohé et al., 1995]. Dies hat zu der falschen Annahme eines lebenslangen Schutzeffektes nach Keuchhustenerkrankung geführt.

1.3 Erreger und Virulenzfaktoren

Bordetella pertussis ist ein aerobes, bekapseltes, stäbchenförmiges, gramnegatives Bakterium, das keine Sporen bildet [Wirsing von König, 1994]. Das Bakterium selbst penetriert die Submukosa des Respirationstraktes nicht, lediglich seine Toxine können in den Blutstrom

gelangen und so systemische Wirkungen verursachen [Parton, 1999; Decker & Edwards, 2000]. Pertussis-Toxin (PT) verursacht neben einer Lymphozytose im Tierversuch auch eine Hyperinsulinämie und erhöht die Histaminsensitivität [Wirsing von König, 1992; Kerr & Matthews, 2000]. Eine Vielzahl von weiteren Virulenzfaktoren spielt bei der Pathogenese von Pertussis eine Rolle. Folgende Ereigniskette wurde von Weiss und Hewlett vorgeschlagen [Weiss & Hewlett, 1986; Hewlett, 1997]: Verschiedene Faktoren wie filamentöses Hämagglutinin (FHA), Agglutinogene (AGG) und Pertaktin dienen als Adhäsionsfaktoren beim Andocken an die Zellen des Respirationstraktes. Anschließend wird mit Hilfe einer Pertussis-Toxin-vermittelten Reduktion der Immuneffektorfunktion und Adenylatcyclase-Toxin die Abwehr des Wirtes umgangen. Vor allem Trachea-Cytotoxin führt zu einer Zerstörung Zilien-tragender Zellen des Respirationstraktes. Durch zusätzliche lokale und systemische Effekte von Pertussis-Toxin kommt es schließlich zu einer Exazerbation des Krankheitsbildes.

Pertussis-Toxin wird zumeist eine zentrale Rolle in der Pathogenese von Keuchhusten zugeschrieben. Dennoch verursacht *Bordetella parapertussis*, das genetisch eine hohe Homologie zeigt [Kloos, Mohapatra, Dobrogosz, Ezzell & Manclark, 1981] und viele der Toxine wie FHA und Pertaktin, nicht aber Pertussis-Toxin exprimiert, ein ähnliches Krankheitsbild [Hewlett, 1999].

1.4 Labordiagnostik

1.4.1 Kultur

Goldstandard in der Diagnostik einer Pertussiserkrankung ist nach wie vor der kulturelle Nachweis von *Bordetella pertussis* [Müller, Hoppe & Wirsing von König, 1997; Hallander, 1999; Kerr & Matthews, 2000]. Die Spezifität der Kultur wird mit 100% definiert [Wirsing von König, 1992]. Die Sensitivität beträgt jedoch selbst bei optimalen Bedingungen nur 50-80%, ist in der Regel jedoch deutlich niedriger [Kwantes, Joynson & Williams, 1983; Cherry, Brunell, Goldon & Karzon, 1988; Trollfors et al., 1995; Gustafson, Hallander, Olin, Reizenstein & Storsaeter, 1996]. Der kulturelle Nachweis gelingt meist nur innerhalb der Prodromalphase und den ersten Wochen der Paroxysmalphase [Kwantes et al., 1983]. Insbesondere bei Geimpften, nach Erythromycintherapie, sowie bei älteren Kindern und Erwachsenen ist die kulturelle Ausbeute noch geringer [Kwantes et al., 1983; Hallander,

Storsaeter & Möllby, 1991; Edelman et al., 1996; Gustafson et al., 1996; Müller et al., 1997]. Bis zum Vorliegen eines Ergebnisses werden 3-7 Tage benötigt [Müller et al., 1997].

1.4.2 Polymerasekettenreaktion (PCR)

Die PCR (Polymerase Chain Reaction) zeichnet sich gegenüber der Kultur bei gleichfalls hoher Spezifität durch eine größere Sensitivität aus. Bei einer Spezifität der PCR von 80-100% reichen die Schätzungen der Sensitivität im frühen Krankheitsstadium bis etwa 90% [Grimprel, Bégué, Anjak, Betsou & Guiso, 1993; Schläpfer et al., 1995; He, Mertsola, Soini & Viljanen, 1994; Müller et al., 1997, Loeffelholz, Thompson, Long & Gilchrist, 1999]. Insbesondere bei Geimpften und antibiotisch vorbehandelten Patienten sowie in einem späteren Krankheitsstadium ist die Sensitivität der PCR höher als die der Kultur [Cimolai, Trombley & O'Neill, 1996; Edelman et al., 1996; He, Mertsola, et al., 1994; Müller et al., 1997]. Das Ergebnis der PCR liegt bereits nach etwa 1-2 Tagen vor [Müller et al., 1997]. Nachteil der Untersuchung ist allerdings ein relativ hoher Preis [Müller et al., 1997]. Darüber hinaus erfordert die PCR ein hohes Maß an Sorgfalt, um eine Kontamination der Probe im Labor und damit falsch positive Ergebnisse zu vermeiden [Hallander, 1999].

1.4.3 Direkte Immunfluoreszenz

Eine weitere Möglichkeit zum Nachweis einer Bordetella pertussis-Infektion bietet die direkte Immunfluoreszenz (DFA). Ein Vorteil dieses Verfahrens ist die Schnelligkeit [Onorato & Wassilak, 1987; Wirsing von König, 1992]. Darüber hinaus können, wie bei der PCR, auch bereits abgestorbene Erreger nachgewiesen werden, so dass auch noch in einem späteren Krankheitsstadium oder nach Antibiotikagabe ein positives Ergebnis erzielt werden kann [Onorato & Wassilak, 1987; Keitel & Edwards, 1995]. Die Sensitivität der DFA ist jedoch eher gering [Halperin, Bortolussi & Wort, 1989; Müller et al., 1997; Hallander, 1999; Loeffelholz et al., 1999]. Die Spezifität ist variabel und stark vom Untersucher abhängig [Wirsing von König, 1992; Müller et al., 1997; Hallander, 1999]. Insgesamt wird die DFA zumeist nicht mehr als alleiniges diagnostisches Verfahren empfohlen [Keitel & Edwards, 1995; Müller et al., 1997].

1.4.4 Serologie

Neben dem direkten Erregernachweis spielt die Untersuchung von Pertussisantikörpern eine wichtige Rolle. Verschiedene Verfahren finden hierfür Verwendung, wie zum Beispiel der Mikroagglutinationstest, die indirekte Immunfluoreszenz (IFT) oder der ELISA [Wirsing von König, 1992; Heininger, 1996; Müller et al., 1997]. Zumeist werden Antikörper gegen Pertussis-Toxin und FHA der Klassen IgG, IgA und zum Teil auch IgM bestimmt [Granström, Wretling, Salenstedt & Granström, 1988; Halperin, Bortolussi & Wort, 1989; He, Mertsola, Himanen, Ruuskanen & Viljanen, 1993; Heininger, 1996]. IgA-Antikörper werden fast nur nach einer natürlichen Infektion gefunden, sind aber auch dann nicht immer nachweisbar [Winsnes, 1988; Meade, Mink & Manclark, 1990; Wirsing von König, 1992; Müller et al., 1997]. Sehr selten wurden IgA-Antikörper gegen Pertussis auch nach einer Impfung gefunden [Mink, O'Brien, Wassilak, Deforest & Meade, 1994]. Bei der Bestimmung von Antikörpertitern gegen FHA muss bedacht werden, dass diese Antikörper auch im Rahmen von Parapertussis nachweisbar sind [Stehr et al., 1998; Hallander, 1999]. In aller Regel wird eine Diagnosestellung mit Hilfe zweier im Abstand von etwa 2-4 Wochen gewonnenen Seren mit einem Titeranstieg um das (2-) 4fache als ideal angesehen [Steketee et al., 1988; Halperin, Bortolussi & Wort, 1989; Meade et al., 1990; Heininger, 1996]. Die Spezifität der Serologie wird in diesem Falle auf nahe 90% geschätzt [Halperin, Bortolussi & Wort, 1989, Mertsola, Ruuskanen, Kuronen, Meurman & Viljanen, 1990]. Alternativ kann die Diagnose bei sehr hohen Titern auch aus einem einzelnen Serum gestellt werden, wobei die Spezifität der Serologie dann sehr stark von den Referenzwerten abhängt [Hallander, 1999; Wirsing von König, Gounis, Laukamp, Bogaerts & Schmitt, 1999]. Antikörper gegen Pertussis treten bei Ungeimpften jedoch erst etwa 2 Wochen nach Beginn des Paroxysmalstadiums auf [Hansen, 1939; Müller et al., 1997]. Die Sensitivität liegt danach bei etwa 90% [Mertsola et al., 1990; Hallander et al., 1991; Heininger et al., 1995]. Bei Geimpften kann der Antikörperanstieg allerdings sehr rasch erfolgen, so dass ein Antikörperanstieg hier häufiger verpasst wird [Steketee et al., 1988; Müller et al., 1997]. Insbesondere bei älteren Kindern und Erwachsenen ist die Serologie ein wichtiges Diagnoseverfahren, da Pertussis hier häufig erst spät diagnostiziert wird und ein kultureller Nachweis zu diesem Zeitpunkt häufig nicht mehr gelingt [Müller et al., 1997]. Bei der Interpretation der Serologie bei sehr jungen Säuglingen muss beachtet werden, dass IgG-Antikörper transplazentar übertragen worden sein könnten [Wirsing von König et al., 1999].

1.5 Pertussisimpfstoffe

Bereits kurz nach Entdeckung des Erregers *Bordetella pertussis* im Jahre 1906 gab es Bemühungen der Impfstoffentwicklung [Baker, 2000]. Schon 1914 wurde ein Pertussisimpfstoff in den USA unter 'Neue und inoffizielle Heilmittel' gelistet, wegen fehlenden Effektivitätsdaten 1931 aber wieder von dieser Liste gestrichen [Gordon & Hood, 1951]. Nach Wirksamkeitsstudien in den 30er Jahren wurde 1944 erstmals eine Pertussisvakzine zugelassen [Gordon & Hood, 1951; Cherry, 1999].

Zurzeit sind zwei Klassen von Pertussisimpfstoffen verfügbar. Die seit den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts eingesetzten und auch heute noch gebräuchlichen sogenannten Ganzzellimpfstoffe bestehen aus inaktivierten oder zerstörten *Bordetellae pertussis* [Heininger, 1996; Zimmerman et al., 1996]. Aufgrund des Nebenwirkungsspektrums der Ganzzellimpfstoffe wurde schon in den 50er Jahren versucht, Impfstoffe aus isolierten Antigenen herzustellen, zunächst mit geringem Erfolg [Heininger, 1996; Schmitt & Wirsing von König, 1997]. Nach Meldungen über schwere neurologische Schäden und Todesfälle nach Impfung mit Ganzzellimpfstoffen wurden die Bemühungen zur Entwicklung neuer Impfstoffe vor allem in Japan intensiviert. Im Jahre 1981 wurden dort erstmalig sogenannte azelluläre Impfstoffe zugelassen [Aoyama et al., 1989; Sato & Sato, 1999]. Doppelblinde randomisierte Studien zur Wirksamkeit lagen zu diesem Zeitpunkt nicht vor, da sie in Japan aus ethischen Gründen unzulässig waren [Sato & Sato, 1999]. Azelluläre Impfstoffe bestehen aus zellfreien Extrakten (T-Typ-Impfstoffe) oder hochgereinigten Antigenen (B-Typ-Impfstoffe) von *Bordetella pertussis* [Heininger, 1996; Schmitt & Wirsing von König, 1997]. Als Komponenten sind Pertussis-Toxin, filamentöses Hämagglutinin, Pertaktin und Agglutinogene verfügbar [Heininger, 1996; Schmitt & Wirsing von König, 1997; Decker & Edwards, 2000]. Alle zurzeit vorhandenen azellulären Impfstoffe enthalten Pertussis-Toxin entweder alleine oder in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Antigenen. Die Impfstoffe unterscheiden sich nicht nur hinsichtlich der Anzahl der Antigene, sondern auch in bezug auf die Menge der einzelnen Antigene und der Methode der Inaktivierung von PT [Zimmerman et al., 1996; Decker & Edwards, 2000].

Azelluläre Impfstoffe zeichnen sich durch eine bessere Verträglichkeit verglichen mit Ganzzellimpfstoffen aus. Sowohl lokale als auch systemische Nebenwirkungen wurden in einer Reihe von Verträglichkeitsstudien deutlich seltener gesehen [Bernstein et al., 1992; Pichichero et al., 1992; Bernstein et al., 1995; Decker et al., 1995; Greco et al., 1996; Tinnion

& Hanlon, 2000]. Auch schwere neurologische Nebenwirkungen scheinen gemäß der Anzahl der Meldungen seltener zu sein [Noble et al., 1987; Rosenthal et al., 1996].

Im Gegensatz zu Ganzzellimpfstoffen, die bei älteren Kindern und Erwachsenen zunehmende Nebenwirkungen aufweisen [Volk et al., 1963; Linnemann, Ramundo, Perlstein, Minton & Engleder, 1975] und deshalb nur bis zum 6. Lebensjahr zugelassen sind, sind azelluläre Impfstoffe auch bei höheren Altersgruppen mit einem verträglichen Maß von Nebenwirkungen anwendbar [Edwards et al., 1993; Keitel et al., 1999; Halperin et al., 2000]. Dies ermöglicht Boosterimpfungen auch in dieser Altersgruppe.

1.6 Epidemiologische Situation weltweit

Nach breiter Einführung der Pertussisimpfung kam es vor allem in Ländern mit einer hohen Durchimpfungsrate zu einem deutlichen Rückgang der Pertussisinzidenz. So fiel die rohe Inzidenz der gemeldeten Fälle in den USA von 150/100.000 Personenjahre (PJ) auf 0,47/100.000 PJ im Jahre 1976 ab [CDC, 1995; Black, 1997]. Auch in Großbritannien ging die Inzidenz nach Einführung der Impfung auf ein Hundertstel des Ausgangswertes zurück [Cherry, 1984]. In vielen anderen, vor allem osteuropäischen Staaten wurde eine Inzidenz unter 1/100.000 PJ erreicht [Galazka, 1992; Dittmann, 1996; Gangarosa et al., 1998].

Für das Jahr 1997 schätzte die Weltgesundheitsorganisation (WHO), dass durch ihr erweitertes Impfprogramm (Expanded Programme on Immunization - EPI) allein in den Entwicklungsländern etwa 750.000 Todesfälle in Folge von Pertussis verhindert wurden [World Health Organization, 1999].

Zurzeit wird die Zahl der Pertussisfälle auf jährlich etwa 40 Millionen und die Zahl der Todesfälle auf etwa 300-400.000 geschätzt [World Health Organization, 1998; World Health Organization, 1999]. Insbesondere beträgt in vielen Entwicklungsländern die Inzidenz noch mehr als das 10-100fache der Inzidenz in Industriestaaten [Ivanoff & Robertson, 1997]. Auch ist die Letalität in Entwicklungsländern oftmals höher, es werden Raten von 1-3% beschrieben [Galazka, 1992; Ivanoff & Robertson, 1997].

Pertussis rangiert hinsichtlich der Mortalität weltweit unter den ersten zehn Plätzen bezogen auf alle Infektionskrankheiten [Kerr & Matthews, 2000]. In den Entwicklungsländern konkurriert Keuchhusten mit Masern und neonatalem Tetanus hinsichtlich Wichtigkeit und Schwere unter den impfpräventablen Erkrankungen bei Kindern [Gangarosa et al., 1998]. Pertussis ist jedoch ein Problem, das nicht nur die Entwicklungsländer betrifft. Auch in den

USA war Pertussis noch 1993 die häufigste impfpräventable Erkrankung bei Kindern unter 5 Jahren [Wortis, Strebel, Wharton, Bardenheier & Hardy, 1996; Black, 1997; He & Mertsola, 1997].

Nach Meldungen über schwere neurologische Nebenwirkungen mit bleibenden Schäden und Todesfälle im Zusammenhang mit dem Ganzzellimpfstoff [Ehregut, 1974; Kulenkampff, Schwartzman & Wilson, 1974; Miller, Ross, Alderslade, Bellman & Rawson, 1981; Miller, Wadsworth, Diamond & Ross, 1985; Miller, Wadsworth & Ross, 1988] sank die Durchimpfungsrate in verschiedenen Staaten wie Großbritannien, Italien, Japan und der Bundesrepublik stark ab. Hierauf wurde ein deutlicher Wiederanstieg der Erkrankungszahlen verzeichnet [Cherry, 1984; Romanus, Jonsell & Bergquist, 1987; Binkin, Salmaso, Tozzi, Scuderi & Greco, 1992; Galazka, 1992; Isacson, Trollfors, Taranger, Zackrisson & Lagergård, 1993; Gangarosa et al., 1998]. So trat kurze Zeit später eine Pertussisepidemie mit 100.000 Fällen und 400 Toten in Großbritannien auf [Gangarosa et al., 1998]. Auch in Japan, wo nach zwei Todesfällen die Impfung mit Ganzzellimpfstoff für 2 Monate ganz ausgesetzt wurde und danach bei sehr schlechter Akzeptanz nur für Kinder über 2 Jahren wieder empfohlen wurde, kam es zu einem deutlichen Anstieg der Keuchhusteninzidenz [Aoyama, 1996; Gangarosa et al., 1998; Sato & Sato, 1999]. Erst mit einem Wiederanstieg der Durchimpfungsraten fiel die Inzidenz in diesen Ländern wieder ab [Galazka, 1992; Aoyama, 1996; White, Fairly, Owen, Matthews & Miller, 1996; Miller & Gay, 1997]. In anderen Staaten wie den Niederlanden und der USA führten die Bedenken gegenüber dem Ganzzellimpfstoff nicht zu einem wesentlichen Absinken der Durchimpfungsrate und die Pertussisininzidenz blieb somit unbeeinflusst.

Seit Mitte der 80er Jahre wird jedoch auch in Regionen mit konstant hohen Durchimpfungsraten wieder ein leichter Anstieg der Pertussisininzidenz beobachtet [Farizo et al., 1992; CDC, 1993; De Melker, Conyn-van Spaendonck, Rümke, Sprenger & Schellekens, 1995; De Serres, Boulianne, Douville Fradet, Duval & Centre de Santé Publique de Québec, 1995]. Als mögliche Ursachen werden eine Veränderung der vorherrschenden Stämme von *Bordetella pertussis*, die zunehmende Bedeutung von Jugendlichen und Erwachsenen als Ansteckungsreservoir bei nachlassender Immunität nach der Pertussisimpfung, sowie eine höhere Diagnosefindung und Meldefrequenz vor allem in dieser Altersgruppe diskutiert [Farizo et al., 1992; De Melker, Conyn-van Spaendonck, Rümke, et al., 1997; Güris et al., 1999].

1.7 Altersverteilung

Vor Einführung der Pertussisimpfung waren Kinder im Vorschulalter die Hauptbetroffenengruppe für Keuchhustenerkrankungen [Luttinger, 1916; Hoppe, 1996b; Black, 1997; Cherry & Heininger, 1998; Cherry, 1999]. Diese Altersverteilung zeigt sich auch in Ländern mit niedriger Durchimpfungsrate [Isacson et al., 1993]. So waren auch in der Bundesrepublik vor Wiederaufnahme der Pertussisimpfung in die Impfeempfehlungen vor allem Kinder dieser Altersgruppe betroffen [Hartung, 1982; Finger & Wirsing von König, 1992; Wirsing von König, 1992].

Mit steigender Durchimpfungsrate wurde eine Verschiebung des Erkrankungsgipfels mit einer relativen Zunahme der Fälle bei Säuglingen aber auch älteren Kindern und jungen Erwachsenen beschrieben [CDC, 1995; White et al., 1996; CDC, 1997; Baron et al., 1998; Cherry & Heininger, 1998; Van Buynder et al., 1999]. Insbesondere junge Säuglinge, die noch nicht direkt durch Impfung geschützt werden können, waren hier betroffen [CDC, 1982; Farizo et al., 1992; De Melker et al., 1995; Guiso, 1999]. So waren vor Einführung der Impfung 85% der an Pertussis erkrankten in den USA 1-9 Jahre alt, heute betrifft etwa die Hälfte der Erkrankungsfälle Säuglinge [Farizo et al., 1992; White et al., 1996; He & Mertsola, 1997; Baron et al., 1998; Cherry & Heininger, 1998]. Dies gilt besonders für schwere Verläufe der Erkrankung. Aus epidemiologischen Erhebungen in den USA ist bekannt, dass das Risiko für lebensbedrohliche Pertussiskomplikationen mit abnehmendem Alter ansteigt [Davis et al., 1992; Farizo et al., 1992; CDC, 1995; Donelli Hampl & Olson, 1995]. Auch in einer bundesweiten Vorstudie zur Inzidenz von Pertussiskomplikationen im Zeitraum 1993-1996 konnte nachgewiesen werden, dass die meisten Komplikationen bei Kindern unter einem Jahr auftreten [Herzig et al., 1998].

Daneben beobachtet man in Ländern mit hoher Durchimpfungsrate eine relative Zunahme der Pertussisfälle vor allem bei Teenagern und jungen Erwachsenen [Nielsen & Larsen, 1994; De Melker, Conyn-van Spaendonck, Rümke, et al., 1997]. Die amerikanische Behörde Centers for Disease Control and Prevention (CDC) berichtete über einen Anstieg des Anteils dieser Altersgruppe von 15,1% (1977-79) auf 26,9% (1992-1993) [CDC, 1993]. Auch aus den neuen Bundesländern wird in den letzten Jahren über eine Zunahme der Pertussisfälle bei Jugendlichen und Erwachsenen berichtet [Bigl & Kluge, 1999; Robert-Koch-Institut, 2000b; Robert-Koch-Institut, 2000c; Robert-Koch-Institut, 2001]. Es wurde sogar gemutmaßt, dass es sich bei der Mehrheit der derzeit infizierten Personen um Erwachsene handelt [Black, 1997].

1.8 Epidemiologische Situation in Deutschland

Zur Epidemiologie von Pertussiserkrankungen liegen für Deutschland, insbesondere für die alten Bundesländer, kaum Daten vor. Wegen fallender Erkrankungszahlen nach Einführung der Pertussisimpfung war in der Bundesrepublik Deutschland seit 1962 nur noch der Tod an Pertussis meldepflichtig. Auf Grund der weltweiten Diskussion über mögliche neurologische Nebenwirkungen in Verbindung mit dem damals verwendeten Ganzzellimpfstoff wurde die Pertussisimpfung in der Bundesrepublik Deutschland zwischen 1975 und 1991 nur noch für Risikogruppen empfohlen. Dies führte zu einem Abfall der Durchimpfungsraten auf Werte um 10% [Ehregut, Stickl & Windorfer, 1979; Windorfer, Gerdes & Schulz, 1987; Liesenfeld & Mietens, 1988; Finger, Wirsing von König, Tacke & Wassilak, 1991; Wirsing von König, 1994]. Obwohl genaue Zahlen fehlen, muss wie in anderen Ländern mit ähnlicher Situation von einem deutlichen Wiederanstieg der Pertussisinzidenz ausgegangen werden. So deuten westdeutsche Studien aus den 80er Jahren auf eine Keuchhusteninzidenz von etwa 180/100.000 Personenjahre [Finger et al., 1991; Finger & Wirsing von König, 1992; Wirsing von König, 1992]. In einer regionalen Erhebung (Stadtgebiet Krefeld und Kreis Viersen) vor 1990 ergab sich für Kinder im Vorschulalter eine jährliche Erkrankungsrate von ca. 4-6% [Schmitz, Wassilak, Schulte-Wissermann & Wirsing von König, 1994; Wirsing von König & Schmitt, 1996]. Gemeinsam mit Schweden, Irland, Italien und Spanien gehörte die Bundesrepublik damit in Europa zu den Gebieten mit hoher Pertussisinzidenz [Dittmann, 1996].

Eine völlig unterschiedliche Entwicklung war in der DDR zu verzeichnen. Neben einer generellen Meldepflicht bestand in der DDR seit 1964 auch eine Impfpflicht gegen Keuchhusten [Ocklitz, Dittmann, Mebel & Thilo, 1987; Swidsinski, Schlesinger & Mebel, 1989; Bigl & Kluge, 1999; Robert-Koch-Institut, 2000a]. Diese galt bis zur Wiedervereinigung 1990. Die Durchimpfungsrate lag in den letzten Jahren vor der Wiedervereinigung über 90% [Gangarosa et al., 1998; Bigl & Kluge, 1999; Robert-Koch-Institut, 2000a]. Demzufolge fiel die Pertussisinzidenz von 200/100.000 PJ in 1963 deutlich auf etwa 1/100.000 PJ in den Jahren 1978 bis 1990 ab und war somit etwa 10-100mal niedriger als zur gleichen Zeit in der BRD [Swidsinski et al., 1989; Finger et al., 1991; Gangarosa et al., 1998; Bigl & Kluge, 1999; Robert-Koch-Institut, 2000a].

Nach der Wiedervereinigung wurde die Pertussisimpfung 1991 zunächst mit Ganzzellimpfstoffen wieder in den Impfkalender für Kinder und Jugendliche aufgenommen

[STIKO, 1991]. Daraufhin erhielten 46,6% der 1992 in Westdeutschland geborenen Kinder zeitgerecht die Grundimmunisierung [Kirschner & Koch, 1995]. Seit der Wiedervereinigung sank auch in den neuen Bundesländern die Durchimpfungsrate [STIKO, 1994] und glich sich der westdeutschen Impfquote an. Bei den 1989 in Ostdeutschland geborenen Kindern lag der Anteil der zeitgerecht abgeschlossenen Grundimmunisierungen bei 61,5% und damit deutlich höher als in den alten Bundesländern (8,8%) [Kirschner, Kirschner & Koch, 1997a]. Dagegen entsprach die zeitgerechte Durchimpfungsrate der ostdeutschen Geburtskohorte von 1992 derjenigen der gleichaltrigen westdeutschen Kinder. Andere Quellen deuten jedoch auf eine weiterhin bessere Impfakzeptanz in den neuen Bundesländern [Bigl & Kluge, 1999; Klein & Bocter, 1999; Robert-Koch-Institut, 1999a].

Für den Zeitraum 1991-1993 wurde die Pertussisinzidenz in Gesamtdeutschland auf über 30-100 Fälle pro 100.000 Personenjahre geschätzt [Dittmann & Guerin, 1995]. In einer zwischen 1991 und 1994 im süddeutschen Raum durchgeführten Impfstudie wurde in einem Erwachsenenkollektiv sogar eine Keuchhusteninzidenz von 133/100.000 Personenjahre ermittelt [Schmitt-Grohé et al., 1995].

1994 erfolgte in der Bundesrepublik Deutschland die Zulassung azellulärer Pertussisimpfstoffe, und zwar zunächst ausschließlich für die Auffrischimpfung bei Kindern über 15 Monaten nach erfolgter Grundimmunisierung mit Ganzzellvakzine [STIKO, 1994]. Seit 1995 werden azelluläre Impfstoffe auch für die ersten drei Pertussisimpfungen bei Säuglingen ab dem 3. Lebensmonat empfohlen [STIKO, 1995]. Aufgrund des Anstieges der Verkaufszahlen von Pertussisimpfstoffen seit 1992 ist anzunehmen, dass die Durchimpfungsrate in der Bundesrepublik in den folgenden Jahren deutlich angestiegen ist [Herzig et al., 1998; IMS] (siehe Abbildung 1).

Impfstoffverkauf pro Quartal 1992-1999

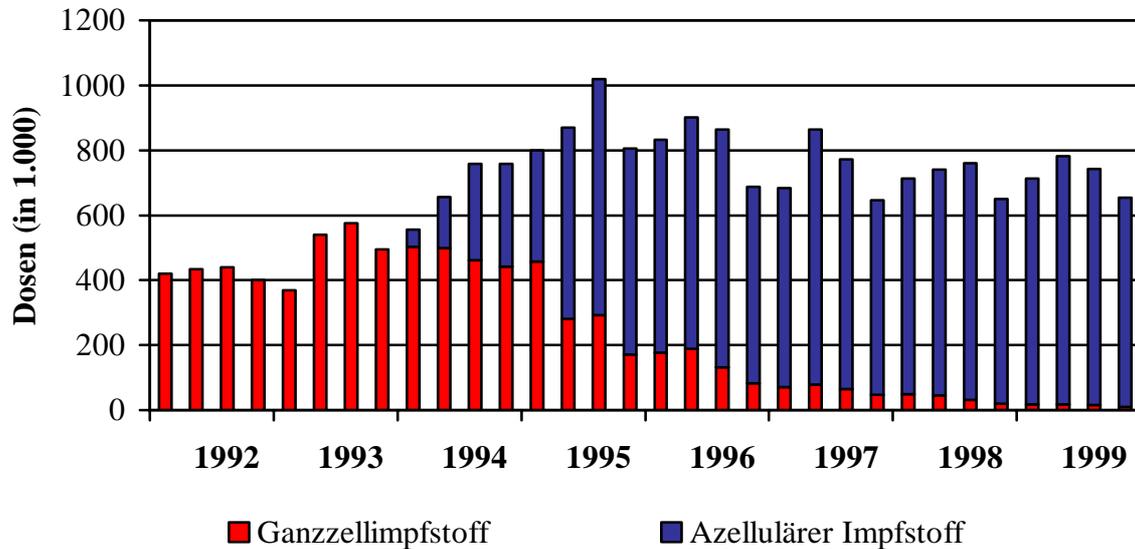


Abbildung 1: Impfstoffverkauf nach Großhandelszahlen 1992-1999

Für die Jahre 1995/96 wurde auf der Grundlage dieser Zahlen geschätzt, dass etwa 80% der Säuglinge eine Grundimmunisierung gegen Keuchhusten erhalten hatten [Herzig et al., 1998]. In den ersten drei Monaten des Jahres 1996 fielen schon ca. 85% der in Deutschland verkauften Impfdosen auf azelluläre Impfstoffe. Im Jahre 1999 lag der Anteil azellulärer Impfstoffe an allen verkauften Pertussisimpfstoffen bereits über 95% (IMS).

Inwieweit hierdurch die Pertussisinzidenz in Deutschland beeinflusst wurde, bleibt wegen der dürftigen Datenlage weiterhin unklar. Bei einer von 1993 bis 1996 mittels ESPED durchgeführten bundesweiten Erfassung stationär behandelter Keuchhustenkomplikationen wurde bis zum Studienende im Dezember 1996 ein drastischer Rückgang der Fallzahlen beobachtet [Herzig et al., 1998]. Es wurde vermutet, dass dieser Rückgang der Keuchhustenkomplikationen eine Abnahme der Erkrankungsinzidenz reflektiert. Als mögliche Ursache für dieses Phänomen wurde eine verbesserte Impfabdeckung nach Änderung der Impfempfehlungen diskutiert. Andererseits treten Pertussisepidemien typischerweise in Zyklen von 3-5 Jahren auf [Mebel, Giese & Wiczorek, 1970; Cherry, 1984; Fine & Clarkson, 1986; Nielsen & Larsen, 1994; De Melker et al., 1995; White et al., 1996; Güris et al., 1999; Van Buynder et al., 1999], so dass das Absinken der Keuchhustenkomplikationen im Zeitraum 1995/96 ein „Tief“ zwischen zwei

Erkrankungspeaks darstellen könnte. Zu einer abschließenden Beurteilung war die Studiendauer jedoch zu kurz [Herzig et al., 1998].

Trotz hoher Inzidenz der Erkrankung werden in Deutschland durch Pertussis verursachte Todesfälle nur extrem selten registriert. Verglichen mit den in anderen Ländern verzeichneten Todesraten [Binkin et al., 1992; Davis et al., 1992; Galazka, 1992; Wortis et al., 1996, Güris et al., 1999] ist daher die Datenerhebung zu diesem Problem vermutlich unvollständig. Da bei erkrankten Neugeborenen die typischen Symptome häufig fehlen [Heininger et al., 1992; Hoppe, 1996a; Lu et al., 1996], sind möglicherweise auch einige der Fälle von „plötzlichem Kindstod“ auf unerkannte Pertussisinfektionen zurückzuführen [Nicoll & Gardner, 1988; Heininger et al., 1996; Lindgren, Milerad & Lagercrantz, 1997].

1.9 Impfeempfehlungen in Deutschland

Eine Impfung wird von der STIKO für den unmittelbaren Beginn des 3., 4. und 5. Lebensmonat empfohlen. Eine erste Auffrischimpfung ist für den 12.-15. Lebensmonat vorgesehen. Eine fehlende Grundimmunisierung soll bis zum 6. Lebensjahr nachgeholt werden. Diese Empfehlungen galten während des gesamten Studienzeitraums [STIKO, 1997; STIKO, 1998; STIKO, 2000]. Seit dem Jahr 2000 wird eine zusätzliche Boosterimpfung im 11.-18. Lebensjahr empfohlen [STIKO, 2000].

1.10 Wirksamkeit der zurzeit gebräuchlichen Impfstoffe

Impfungen sind neben der Verbesserung der sozioökonomischen Bedingungen eins der wirkungsvollsten Mittel zur Reduktion der Mortalität und zur Verbesserung des Gesundheitszustands der Bevölkerung [Bonanni, 1999]. Eine positive Kosten-Nutzen-Relation bei Erreichen einer Mindestdurchimpfungsrate besteht auch für die Pertussisimpfung. Dies gilt sowohl für Ganzzellimpfstoffe als auch für die verträglicheren aber teureren azellulären Impfstoffe [Hadler & Orenstein, 1997; Pichichero & Treanor, 1997; Tormans, Van Doorslaer, Van Damme, Clara & Schmitt, 1998; Beutels, Bonanni, Tormans, Canale & Cuneo Crovari, 1999]. In einer amerikanischen Studie wurde, unter Berücksichtigung der dortigen Verhältnisse, die Ersparnis pro investiertem \$1 auf \$8,39 für Ganzzellimpfstoffe und auf \$5,98 für azelluläre Impfstoffe geschätzt [Hadler & Orenstein, 1997].

Für die weltweit verbreiteten, von mehreren Herstellern angebotenen Ganzzellvakzinen wird die Vakzine-Effektivität mit 0 bis 100% angegeben [Fine & Clarkson, 1987]. Die neueren

Wirksamkeitsstudien ergaben Effektivitätsschätzungen zwischen 36% und 98% nach der WHO-Definition [Decker & Edwards, 2000], wobei insbesondere der Ganzzellimpfstoff eines amerikanischen Herstellers in zwei Studien eine sehr geringe Wirksamkeit zeigte [Greco et al., 1996; Gustafson et al., 1996].

Für eine Reihe der neueren azellulären Impfstoffe ist eine der Ganzzellvakzine gleichwertige Immunogenität nachgewiesen. Sowohl bei Grundimmunisierungen von Säuglingen [Pichichero et al., 1992; Bernstein et al. 1995, Edwards et al.1995] als auch bei Auffrischimpfungen im zweiten [Feldman, Perry, Andrew, Jones & Mofitt, 1992] oder vierten bis sechsten [Bernstein et al., 1992] Lebensjahr werden Antikörperspiegel gegen die im jeweiligen Impfstoff enthaltenen Antigene induziert, die ebenso hoch oder höher sind wie die nach Impfung mit Ganzzellvakzine gemessenen [Pichichero et al., 1992].

Allerdings sind postvakzinale Titerbestimmungen zur Bestimmung der Wirksamkeit eines Pertussisimpfstoffs nicht ausreichend, weil aus der Immunogenität nicht auf den Schutz vor Erkrankung geschlossen werden darf [Heininger, 1996].

In den letzten Jahren wurden mehrere große Studien zur Wirksamkeit von azellulären Pertussisvakzinen im Säuglingsalter durchgeführt und der epidemiologische Nachweis einer ausreichenden Vakzine-Effektivität (59-96%) auch in dieser Altersgruppe erbracht [Trollfors et al., 1995; Gustafson et al., 1996; Greco et al., 1996; Schmitt et al., 1996]. Dabei scheint die Wirksamkeit von der Zusammensetzung der azellulären Impfstoffe abzuhängen. Zwar wurde eine Wirksamkeit auch für Monokomponentenimpfstoffe (nur Pertussis-Toxoid) belegt [Trollfors et al., 1995; Trollfors et al., 1997], die Wirksamkeit scheint jedoch mit der Anzahl der Komponenten zu steigen [Gustafson et al., 1996; Cherry, 1997; Miller, 1999; Decker & Edwards, 2000; Tinnion & Hanlon, 2000]. Andere Autoren sahen diesen Unterschied vor allem für leichtere Verläufe [Plotkin & Cadoz, 1997]. Insgesamt scheint die Wirksamkeit von azellulären Impfstoffen etwas geringer zu sein als die der meisten Ganzzellimpfstoffe [Cherry, 1997; Heininger et al., 1998; Miller, 1999; Tinnion & Hanlon, 2000]. Eine Ausnahme bildete der Ganzzellimpfstoff eines amerikanischen Herstellers, der in einigen Studien nur eine geringe Wirksamkeit zeigte [Greco et al., 1996; Gustafson et al., 1996; Tinnion & Hanlon, 2000]. Ein Review der 9 wichtigen Wirksamkeitsstudien für azelluläre Impfstoffe der letzten Jahre kam zu dem Ergebnis, dass anscheinend nur ein 5-Komponentenimpfstoff (PT, FHA, Pertaktin, AGG1, AGG2) eine vergleichbare oder bessere Wirkung aufweist als die meisten Ganzzellimpfstoffe [Miller, 1999]. Gesicherte Erkenntnisse über die ideale Zusammensetzung

eines azellulären Impfstoffes sind jedoch noch nicht vorhanden [Bernstein et al., 1994; Sato & Sato, 1999; Kerr & Matthews, 2000].

Unabhängig vom Impfstoff zeigte sich in bezug auf schwere Verläufe eine höhere Effektivität der Pertussisimpfung. Kommt es trotz vollständiger (dreimaliger) Impfung zu Durchbruchserkrankungen, so führen diese signifikant seltener zu Komplikationen und insgesamt zu einer mildereren Verlaufsform als Erkrankungen bei ungeimpften Kindern [CDC, 1982; Farizo et al., 1992; Hardy, Strebel, Wharton & Orenstein, 1994; Bortolussi, Miller, Ledwith & Halperin, 1995; Schmitt et al. 1996; Guris et al., 1997]. Die Dauer der impfinduzierten Immunität nach abgeschlossener Grundimmunisierung und einer Boosterimpfung beträgt maximal 12 Jahre [Jenkinson, 1988; Ramsay, Farrington & Miller, 1993; Long, 1996].

Neben der Bestimmung der Wirksamkeit der Pertussisimpfstoffe unter den idealisierten Bedingungen einer kontrollierten Studie ist auch eine Überprüfung unter Alltagsbedingungen erforderlich. Im englischsprachigen Raum wird diese Wirksamkeit als ‚vaccine effectiveness‘ bezeichnet und so von der ‚vaccine efficacy‘ (unter den Bedingungen einer kontrollierten Studie) abgegrenzt. Abhängig von Faktoren der spezifischen Population (Durchimpfungsrate, Prävalenz der Erkrankung, Altersstruktur), dem Ausmaß zeitgerechter Impfungen und anderer Einflussgrößen kann sich hier ein völlig anderes Bild ergeben. Die Schätzungen der ‚effectiveness‘ sind naturgemäß von noch mehr Problemen behaftet als die der ‚efficacy‘. Da man es hier nicht mit einem definierten Kollektiv aus einer Altersklasse zu tun hat und die Wirksamkeit der Impfstoffe nur begrenzt andauert, sollten altersspezifische Werte der ‚effectiveness‘ angegeben werden [Fine & Clarkson, 1987; Jenkinson, 1988; Farrington, 1993; Ramsay et al., 1993]. Die Wirksamkeit von Keuchhustenimpfstoffen unter Alltagsbedingungen wurde in einer Reihe von Studien belegt. Die meisten Untersuchungen stammen jedoch aus der Zeit, in der vorwiegend oder ausschließlich Ganzzellimpfstoffe zur Verfügung standen [Jenkinson 1988; Nielsen & Larsen, 1994; CDC, 1995; De Melker et al., 1995; De Serres et al., 1996; Kenyon et al., 1996; White et al., 1996; Guris et al., 1997; Baron et al., 1998; Blakely, Mansoor & Baker, 1999]. Insbesondere sind diesbezüglich kaum Daten aus Deutschland vorhanden.

Inwieweit schon eine unvollständige Grundimmunisierung einen Schutzeffekt vor Pertussis bietet wird kontrovers diskutiert [CDC, 1981; Farizo et al., 1992; De Serres et al., 1996], wobei einige Studien darauf hindeuten, dass auch schon nach zwei Impfungen ein partieller Schutz besteht [CDC, 1982; Fine & Clarkson, 1987; Blackwelder, Storsaeter, Olin & Hallander, 1991; Nielsen & Larsen, 1994; Trollfors et al., 1995; Trollfors et al., 1997;

Tindberg, Blennow & Granström, 1999; Van Buynder et al., 1999]. Besonders dürftig ist die Datenlage zur Wirksamkeit inkompletter Impfserien unter Alltagsbedingungen [Nielsen & Larsen, 1994; Van Buynder et al., 1999].

1.11 Zur Public-Health-Bedeutung der Wirksamkeit inkompletter Impfserien

Zu den wichtigsten Anliegen der Prävention im Zusammenhang mit Pertussiserkrankungen gehört die Verminderung der Zahl von stationär behandlungsbedürftigen Verläufen und der Inzidenz der häufig schwerwiegenden Komplikationen [CDC, 1995]. Bei Kindern, die einmal wegen einer Pertussiserkrankung in stationärer Behandlung waren, wurden gehäuft Beeinträchtigungen der intellektuellen Entwicklung gefunden [Butler, Gloding, Haslum & Stewart-Brown, 1982]. Die Effizienz von Präventionsmaßnahmen ist in erster Linie daran zu messen, in wieweit es gelingt, die Häufigkeit solcher komplizierten Verlaufsformen zu reduzieren.

In der Bundesrepublik ist nicht mit einem raschen Entstehen einer ausreichenden sogenannten Herdenimmunität zu rechnen, da der bisher geltende Impfplan Erwachsene nicht berücksichtigt, obwohl sie - wie in den letzten Jahren in zahlreichen Studien nachgewiesen werden konnte - oft eine Infektionsquelle für Säuglinge darstellen [Nelson, 1978; Mink, Sirota, et al., 1994; Deen et al., 1995; Keitel & Edwards, 1995; Wirsing von König et al., 1995; Black, 1997; Baron et al., 1998]. Daher werden auch in den kommenden Jahren die Säuglinge und Kleinkinder dem Risiko einer Exposition gegenüber *Bordetella pertussis* ausgesetzt sein. Die Prävention der Erkrankung oder zumindest einer Erkrankungskomplikation hängt somit fast ausschließlich von dem jeweiligen individuellen Impfschutz der Kinder ab.

Gerade bei den durch Pertussiskomplikationen besonders gefährdeten jungen Kindern scheint dieser Impfschutz aber häufig unvollständig zu sein. So verfügten in einer Untersuchung in Maryland, wo bei Schuleintritt 95,2% der Kinder über alle empfohlenen Impfungen verfügten, zum Zeitpunkt des zweiten Geburtstages nur 54,8% der Kinder über den altersentsprechenden Impfschutz [Williams, Dwyer, Hirshorn, Bonito & Graham, 1994]. Die Wahrscheinlichkeit einer unzureichenden Immunisierung war in den USA bei schwachem sozioökonomischem Status der Familien erhöht [Williams, Milton, Farrell & Graham, 1995]. In einer Studie in der Bundesrepublik im Jahr 1994 lagen die Durchimpfungsraten für ost- und westdeutsche Kinder im Alter von 2 Jahren unter 50% [Kirschner & Koch, 1995], obwohl die Raten für begonnene Grundimmunisierungen wesentlich höher lagen [Kirschner et al., 1997a].

Im Rahmen einer neueren Untersuchung wurde die Durchimpfungsrate von zwischen Juni 1996 und Dezember 1998 geborenen Kindern in Deutschland untersucht. Obwohl im Alter von 12 Monaten über 80% der Kinder die Grundimmunisierung abgeschlossen hatten, betrug dieser Anteil im Alter von 6 Monaten weniger als 40% [Laubereau, Hermann, Weil, Schmitt & Kries, 2001]. Das Problem der zu späten Impfung ist in Deutschland also weiterhin existent. Daher ist davon auszugehen, dass der Schutz der hier lebenden Kinder vor Pertussiserkrankungen und Komplikationen wesentlich von der Effektivität der Impfstoffe bei noch nicht abgeschlossener Grundimmunisierung abhängt. Eine ähnliche Situation besteht in den ökonomisch weniger entwickelten Teilen der Welt, wo auch langfristig davon auszugehen ist, dass ein großer Teil der Kinder nur unvollständige Impfserien erhält.

1.12 Studienziele

1.12.1 Deskriptiver Studienteil

Da in Deutschland keine Meldepflicht für Keuchhustenerkrankungen besteht, sollen mit Hilfe des aktiven Surveillance-Systems ESPED bundesweit hospitalisierte Pertussisfälle bei Kindern unter 16 Jahren erfasst werden, um so Rückschlüsse über die Entwicklung der Erkrankungszahlen in der Bundesrepublik Deutschland nach Einführung der azellulären Impfstoffe und einem damit verbundenen Anstieg der Durchimpfungsrate zu ziehen. Diese Studie soll dazu beitragen, rationale Grundlagen für die Planung von gezielten, kosteneffizienten Maßnahmen zur Beeinflussung des Impfverhaltens zur Verfügung zu stellen.

Auf der Basis der aus dem gesamten Bundesgebiet gemeldeten Anzahl der Kinder mit stationär therapierten Pertussiserkrankungen kann die Inzidenz der stationär behandlungsbedürftigen Krankheitsverläufe bundesweit und für verschiedene Regionen geschätzt werden. Es sind auch Inzidenzschätzungen bezüglich der mit Pertussiserkrankungen assoziierten Komplikationen und Todesfälle - sofern diese zur Aufnahme in eine Klinik führen - möglich.

Neben einer Inzidenzschätzung soll die Datensammlung deskriptive Aussagen zur durchschnittlichen stationären Aufenthaltsdauer, zu saisonalen Trends der Erkrankungsraten, zur Nationalität, zur Alters- und Geschlechtsverteilung sowie zum Impfstatus der erkrankten Kinder ermöglichen. Darüber hinaus soll die Zahl der - bei Einhaltung der derzeitigen Impfempfehlungen - potentiell zu vermeidenden stationären Behandlungen und Komplika-

tionen geschätzt werden. Die Häufigkeit der Anwendung verschiedener Laboruntersuchungen soll analysiert werden. Potenzielle regionale Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung der erfragten Variablen sollen durch eine getrennte Auswertung der Daten aus Ost- und Westdeutschland aufgedeckt werden.

1.12.2 Analytischer Studienteil

Ziel dieses Studienteils ist die Bestimmung der Effektivität der meistverwendeten Impfstoffe unter den Routinebedingungen in Deutschland. Da die Wirksamkeit der Impfstoffe bei der Routineanwendung in der Bevölkerung und nicht unter Studienbedingungen ermittelt wird, lassen sich aus den Befunden auch Hinweise auf eventuelle Probleme bei der Durchführung des Impfprogramms (beispielsweise verspäteter Impfschutz durch nicht indizierte Verzögerungen von Impfungen) ablesen, die durch entsprechende Information der Impfäherzte und gegebenenfalls Überzeugungsarbeit bei den Eltern angegangen werden können. Dabei soll nicht nur die Wirksamkeit einer vollständigen Grundimmunisierung bestimmt, sondern auch der Effekt einer noch inkompletten Grundimmunisierung abgeschätzt werden. Sollten sich Hinweise auf eventuelle Unterschiede in der Wirksamkeit der zur Zeit verwendeten Impfstoffe bei Kindern mit noch inkompletten Grundimmunisierungen ergeben, wäre diese Aussage nicht nur für die Phase der (Wieder-)Einführung der Impfung in Industriestaaten mit (noch) niedriger Durchimpfungsrate, sondern auch für die Anwendung in Entwicklungsländern, wo ein großer Teil der Impflinge nur über einen unvollständigen Impfschutz verfügt [Galazka, 1992], von erheblicher Bedeutung.

Das Ausmaß der Risikoreduktion bezüglich stationärer Behandlungen und Komplikationen durch vollständige und auch schon durch eine noch unvollständige Grundimmunisierung soll untersucht werden. Der Anteil der schweren Erkrankungen, der durch Einhaltung der Impfempfehlungen vermieden werden könnte, soll geschätzt werden. Medizinische und sozioökonomische Risikofaktoren für Pertussis sollen identifiziert werden.

2 Methoden

2.1 Faldefinition, Studienzeitraum, Risikopopulation

In den Jahren 1997 und 1998 wurde eine Totalerhebung aller in Deutschland hospitalisierten Pertussisfälle bei Kindern unter 16 Jahren mit und ohne definierte Komplikationen angestrebt; in den Jahren 1999 und 2000 wurden nur hospitalisierte Keuchhustenfälle mit definierten Komplikationen erhoben. Als zu meldende Komplikationen wurden Pneumonien, Apnoen, Krampfanfälle, Enzephalopathien und Todesfälle bei Pertussis definiert. Diese Komplikationen wurden analog zu einer Vorstudie von Herzig und Mitarbeitern gewählt, die ebenfalls mit Hilfe von ESPED von 1993 bis 1996 bundesweit stationär behandelte Keuchhusten-komplikationen erfasste, um eine Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Die Untersuchung von Herzig und Mitarbeitern stellte die Pilotstudie zur vorliegenden Arbeit dar und wird in der Folge auch so bezeichnet. Abweichend hiervon wurde die Definition in der aktuellen Studie auf alle im Rahmen der Erkrankung auftretenden Apnoen erweitert, während in der Pilotstudie nur beatmungspflichtige Apnoen zu melden waren [Herzig et al., 1998]. Eine auf klinischen oder labormedizinischen Kriterien basierende Faldefinition wurde den Kliniken nicht vorgegeben. Vielmehr wurden die gemeldeten Fälle im Nachhinein vom Studienzentrum nach unten aufgeführten Kriterien überprüft.

Als Diagnosekriterien wurden klinische Symptome, Blutbild, Serologie, der direkte Erregernachweis und eine nachvollziehbare Exposition zu einem anderen Pertussisfall herangezogen. Eine Erkrankung wurde als 'wahrscheinlich' angenommen, wenn mindestens zwei der drei Diagnosekriterien Klinik, Blutbild und Serologie erfüllt waren. Waren entweder nur die Klinik oder nur die Serologie typisch für Pertussis, wurde der Fall als 'verdächtig' eingestuft. Bei Erregernachweis durch Kultur, direkten Immunfluoreszenztest oder PCR galt die Erkrankung als 'gesichert'. Alle Fälle, die in keine dieser drei Kategorien fielen, wurden von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Solange nicht anders spezifiziert, wurden die Analysen auf alle Fälle bezogen, die entweder als 'verdächtig', 'wahrscheinlich' oder 'gesichert' eingestuft wurden.

Als klinische Manifestation wurde eine Hustendauer von mindestens 14 Tagen [Patriarca et al., 1988] beziehungsweise ein typischer Husten (stakkatoartige Hustenstöße mit inspiratorischem Juchzen) von mindestens 4 Tagen Dauer ohne Hinweis auf eine andere Genese gewertet. Im Falle von typischem Husten wurde eine kürzere Hustendauer akzeptiert, da dieser eine relativ hohe Spezifität hat [Wirsing von König, 1992]. Wurden in der

Umgebung des Kindes weitere Keuchhustenfälle beobachtet, genügte bereits ein unspezifischer Husten von mindestens 7 Tagen Dauer beziehungsweise das Vorhandensein von typischem Husten (siehe oben), um die klinischen Pertussiskriterien zu erfüllen. Pertussis präsentiert sich bei jungen Säuglingen häufig nur mit Apnoen [Congeni et al., 1978; Christie & Baltimore, 1989; Heininger et al., 1992; Aujard et al., 1995; Beutel et al., 1996; Lu et al., 1996; Ranganathan et al., 1999]. Deshalb galt im Falle von Apnoen bei Kindern unter 6 Monaten, unabhängig von der Hustendauer, die klinische Falldefinition als erfüllt.

Wie in der Pilotstudie wurde bei Säuglingen unter 6 Monaten eine Leukozytose über $20.000/\text{mm}^3$ als Hinweis auf Pertussis gewertet. Für die Altersgruppen 6 bis 12 Monate, 1 bis 6 Jahre und 6 bis 15 Jahre lagen die Grenzwerte bei $17.500/\text{mm}^3$, $14.500/\text{mm}^3$ und $10.000/\text{mm}^3$. Bei Kindern unter einem Jahr wurde eine relative Lymphozytose von mindestens 75%, bei älteren Kindern von über 60% als keuchhustentypisch bewertet [Herzig et al., 1998].

Die serologischen Untersuchungen wurden von den behandelnden Krankenhäusern selbst oder dem Labor durchgeführt, das diese Untersuchung auch sonst für das jeweilige Krankenhaus durchführt. Als positiv wurde eine Serologie dann bewertet, wenn das bearbeitende Labor diese als positiv eingestuft hatte.

Die Risikopopulation (alle Kinder unter 16 Jahren in Deutschland) betrug laut Daten des Statistischen Bundesamtes 1997 14.109.070, 1998 14.025.867, 1999 13.883.539, und 2000 13.797.064.

2.2 Datenerfassung

Die deskriptive Analyse erfolgte auf der Basis von Daten, die auf einer Befragung der behandelnden Kliniken, der Eltern und des Kinder-/Hausarztes der hospitalisierten Kinder beruht.

Mittels des Surveillance-Systems ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) wurden monatlich Meldekarten an sämtliche Kinderkliniken in Deutschland versendet. ESPED ist ein krankenhausbasiertes aktives Surveillance-System nach britischem Vorbild [Hall & Glickman, 1988; Lynn & Hall, 1992], das seit 1992 existiert und verschiedene, in regelmäßigen Abständen wechselnde, seltene Erkrankungen bei Kindern erfasst [Schmidt, Kries & Herzig, 1993]. Analog sind ähnliche Systeme in verschiedenen Ländern implementiert worden [Elliott & Chant, 1994; Zimmermann, Desgrandchamps & Schubiger, 1995; Australian Paediatric Surveillance Unit, 1999].

Die ESPED-Meldekarten enthalten (in der Regel) insgesamt 12 zu meldende Erkrankungen. Die beteiligten Kliniken sollen monatlich die Anzahl der jeweils aufgetretenen Fälle pro Erkrankung notieren. Die Karten sollen auch dann zurückgesendet werden, wenn keine Erkrankung aufgetreten ist (ESPED-Meldekarte, siehe Anhang).

2.3 Befragung der Kliniken

Im Falle der Meldung eines Keuchhustenfalles wurde ein Fragebogen an die meldende Klinik versendet. Der Klinikfragebogen diente der Erfassung von Identifizierungsmerkmale und Basisdaten (Frage 1-2), der Art und Dauer der beobachteten Komplikation(en) (Frage 5), des Impfstatus (Frage 6), klinischer (Frage 3-4) und labormedizinischer (Frage 7) Diagnosekriterien sowie individueller Risikofaktoren des erkrankten Kindes. Außerdem wurden die Anschrift und Telefonnummer des Labors, das den Erregernachweis und/oder die serologische Antikörperbestimmung durchgeführt hat, erfragt, so dass dort detailliertere Informationen über die verwendeten Testverfahren eingeholt werden konnten. Es wurde auch Auskunft darüber erbeten, ob ein beigelegter Elternfragebogen (siehe 2.5.2) weitergeleitet wurde (Klinikfragebogen 1997/1998, siehe Anhang).

Nach den ersten zwei Studienjahren erfolgte Anfang 1999 eine Verkürzung des Fragebogens. Der hauptsächliche Beweggrund war eine erforderliche Reduzierung der Arbeitsbelastung der beteiligten Kinderkliniken, um deren weitere Mitarbeit nicht zu gefährden. Die möglichst vollständige Erfassung aller stationär behandelten Pertussisfälle mit definierten Komplikationen in Deutschland wurde gegenüber einer umfassenderen Datenerhebung priorisiert. So war die Datenerhebung von den Kliniken in den letzten beiden Studienjahren auf Identifizierungs- und Basisdaten, die Art und Dauer der beobachteten Komplikation(en), labormedizinische Daten sowie Angaben zur Dauer der klinischen Symptomatik beschränkt (Klinikfragebogen 1999/2000, siehe Anhang).

2.4 Schätzung der Vakzine-Effektivität nach der Screening-Methode

Zunächst wurde die Wirksamkeit der in Deutschland gebräuchlichen Impfstoffe sowohl für alle stationär behandlungspflichtigen Pertussisverläufe als auch für stationär behandlungspflichtige Pertussisverläufe mit definierten Komplikationen mittels einer modifizierten Screening-Methode (siehe auch 2.8.2) geschätzt. Die Vakzine-Effektivität (VE) ist definiert als die prozentuale Reduktion der Inzidenz einer Erkrankung beziehungsweise der

Attack rate bei Geimpften im Vergleich zu nicht Geimpften. Da die Attack rate bei Geimpften und Nichtgeimpften in vielen Situationen nicht bekannt ist, wurde die Screening-Methode von Orenstein et al. beschrieben [Orenstein et al., 1985]. Voraussetzung zur Berechnung der VE sind hierbei lediglich die Kenntnis der Durchimpfungsrate in der Bevölkerung (PPV) und des Anteils der Geimpften unter den Erkrankten (PCV). Nach Orenstein errechnet sich die Vakzine-Effektivität somit als $VE = ((PPV - PCV) / (PPV * (1 - PCV))) * 100$. Um eine Altersadjustierung zu ermöglichen, wurde dieses Verfahren in der vorliegenden Studie abgewandelt (siehe 2.8.2).

Die Berechnung schließt alle Pertussisfälle ein, die bei Kindern aufgetreten sind, die zwischen Juni 1996 und Dezember 1998 geboren wurden, in Deutschland ihren Hauptwohnsitz haben, in einer Kinderklinik in Deutschland stationär behandelt wurden und die gewählte Falldefinition (siehe 2.1) erfüllen. Der Studienzeitraum umfasst die Jahre 1997 und 1998 für alle hospitalisierungspflichtigen Pertussiserkrankungen und die Periode 1997 bis 2000 für solche Verläufe mit mindestens einer der folgenden Komplikationen: Pneumonie, Apnoe, Krampfanfall, Enzephalopathie oder Tod.

Für die Berechnung der Vakzine-Effektivität fanden nur Kinder Berücksichtigung, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mindestens zwei Monate alt und somit theoretisch im impffähigen Alter waren.

2.4.1 Erhebung des Impfstatus der erkrankten Fälle

Neben den von den Kinderkliniken erhobenen Daten zum Impfstatus, wurde zusätzlich versucht, Daten zum Zeitpunkt der durchgeführten Impfungen sowie zum verwendeten Impfstofftyp von den Eltern bzw. den betreuenden Kinderärzten/Hausärzten zu erhalten. Gleichzeitig mit der Zusendung des Klinikfragebogens wurden die Kliniken gebeten, an die Eltern der jeweiligen Kinder einen Fall-Elternfragebogen weiterzuleiten, welcher außerdem Daten für eine Fall-Kontrollstudie erheben sollte (siehe 2.5). Zur Erhebung detaillierterer Informationen zum Impfstatus wurden die Eltern gebeten, der Studienzentrale den betreuenden Kinderarzt/Hausarzt zu nennen und die Erfragung des Impfstatus des Kindes zu gestatten.

Die Kinderärzte wurden per Fragebogen nach dem Zeitpunkt und der Anzahl der von ihnen durchgeführten Pertussisimpfungen sowie zu Art und Hersteller des verwendeten Impfstoffs befragt (Fallelternfragebogen und Hausarztfragebogen, siehe Anhang).

2.4.2 Pertussis-Durchimpfungsrate der deutschen Bevölkerung

Im Auftrag von ESPED wurde zwischen Juli und September 1999 von Infratest Gesundheitsforschung ein Telefonsurvey zur Schätzung der Durchimpfungsraten bei Kindern in Deutschland durchgeführt. Die Ergebnisse des Surveys wurden kürzlich veröffentlicht [Laubereau et al., 2001]. In diesem Rahmen wurden auch Daten zur Durchimpfungsrate für die Pertussisimpfung erhoben, welche für diese Studie zur Auswertung zur Verfügung gestellt wurden.

Im Rahmen des Surveys wurde die Random Digital Dialing Methode eingesetzt [Gabler & Hoffmeyer-Zlotnik, 1997]. Nur deutschsprachige Haushalte wurden berücksichtigt. Insgesamt sollten Daten zum Impfstatus von 600 zwischen Juni 1996 und Dezember 1998 geborenen Kindern erhoben werden. Die Fallzahl beruht auf einer Genauigkeit der Schätzung der Durchimpfungsrate von +5% bei einer nach Großhandelsverkaufszahlen des Instituts für Medizinische Statistik (IMS) geschätzten Durchimpfungsrate um 80%.

Die Haushalte wurden jeweils zweimal kontaktiert. Beim ersten Anruf wurde erfragt, ob Kinder, die zwischen Juni 1996 und Dezember 1998 geboren wurden, im Haushalt leben und ob Bereitschaft bestünde, in einem zweiten Telefongespräch innerhalb der nächsten 2 Wochen Auskünfte über den Impfstatus des Kindes zu geben. Dieser Screening-Anruf erfolgte zwischen 18.00 und 21.00 abends, um auch berufstätige Eltern zu erreichen. Der zweite Telefonanruf wurde von geschulten Interviewern durchgeführt. Daten zum Impfstatus der Kinder wurden erhoben (Zeitpunkt der Impfungen, Impfstoffart- und Hersteller). Die Eltern wurden angewiesen, die Informationen direkt aus dem Impfpass abzulesen. Zusätzlich wurden sie um die Adresse des betreuenden Kinderarztes/Hausarztes gebeten und um Erlaubnis gefragt, diesen zu kontaktieren. Der Kinderarzt/Hausarzt wurde kontaktiert, falls kein Impfpass vorlag, es sei denn, die Eltern waren sicher, dass das Kind nicht geimpft war.

Berechnungsgrundlage für die Vakzine-Effektivität war der Impfstatus am 1.3.99, da hier alle Kinder im Survey mindestens 2 Monate alt und somit im impffähigen Alter waren.

2.5 Fall-Kontroll-Studie

Die Wirksamkeit der gebräuchlichen Pertussisimpfstoffe bei Kindern unter 16 Jahren wird mittels einer gematchten Fall-Kontroll-Studie geschätzt. Untersucht wird die Effektivität in

Hinblick auf alle stationär behandlungspflichtigen Verläufe und gesondert in Hinblick auf die Verläufe mit zusätzlichen definierten Komplikationen (siehe 2.1).

Die Falldefinition für die Schätzung der Vakzine-Effektivität für stationär behandlungspflichtige Pertussiserkrankungen schließt alle Kinder ein, die in 1997 und 1998 wegen einer Pertussiserkrankung (mit oder ohne eine definierte Komplikation) in einer Kinderabteilung des Bundesgebietes zur stationären Behandlung kamen, sofern sie ihren ersten Wohnsitz im Bundesgebiet hatten und nicht älter als 15 Jahre waren. Für die Effektivitätsschätzung in Hinblick auf kompliziert verlaufende Pertussiserkrankungen wurden die Fälle berücksichtigt, die von 1997 bis 2000 mit definierten Komplikationen (siehe 2.1) aufgenommen wurden.

2.5.1 Matching

Als Matching-Kriterien wurden Alter, Geschlecht und Wohnort berücksichtigt.

Ein Matching für den Faktor Alter war unumgänglich, da sowohl der Impfstatus als auch die Erkrankungsschwere und Hospitalisierungswahrscheinlichkeit im Falle einer Pertussisinfektion in hohem Maße altersabhängig sind [CDC, 1982; CDC, 1984; Farizo et al., 1992; CDC, 1995; Güris et al., 1999; Van Buynder et al., 1999]. Außerdem ist das Risiko, eine Pertussis-erkrankung durchgemacht zu haben, abhängig von der Expositionszeit, also dem Alter. Deshalb wurde ein Kontrollkind gesucht, das in einem Zeitraum innerhalb 2 Wochen vor bis zwei Wochen nach Geburt des Fallkindes geboren wurde. Da in vielen Studien jahreszeitliche Schwankungen für Pertussis beschrieben wurden [Finger et al., 1991; Finger & Wirsing von König, 1992; Wirsing von König, 1992; Marchant et al., 1994; PHLS, 1997; Halperin et al., 1999; Van Buynder et al., 1999], wurde das Geburtsdatum und nicht das Alter zum Zeitpunkt des Ausfüllens des Fragebogens als Matchingfaktor berücksichtigt.

Sämtliche zeitabhängigen Parameter wie beispielsweise der Impfstatus wurden mit zusätzlicher Zeitangabe erfragt, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die Fragebögen der Kontrollen grundsätzlich später ausgefüllt wurden als die der Fallkinder. Die Angaben wurden unter Berücksichtigung des Datums der Krankenhausaufnahme des Fallkindes entsprechend korrigiert.

Obwohl kontrovers diskutiert wird, ob das Geschlecht für die Entwicklung von Pertussis eine Rolle spielt, zeigen mehrere Studien eine höhere Pertussisinzidenz für Mädchen [Gordon & Hood, 1951; Blackwelder, VanRaden & Deloria, 1997; Cherry, 1999]). Deshalb fand das Geschlecht als weiterer Matching-Faktor Berücksichtigung.

Infektionskrankheiten treten häufig regional gehäuft auf (Clusterung), da die Zirkulation des Erregers vom Grad der Immunität der Gesamtbevölkerung abhängt [Kenyon et al., 1996; Fine, 1997; Siegel et al., 1997]. Durch ein Matching für den Wohnort sollte ein möglichst ähnlicher Infektionsdruck für Fall- und Kontrollkinder gewährleistet sein.

2.5.2 Rekrutierung der Fälle

Gleichzeitig mit der Zusendung des Klinikfragebogens wurden die Kliniken gebeten, an die Eltern der jeweiligen Kinder einen Fragebogen weiterzuleiten, in dem detailliertere Angaben zur Vorgeschichte und einige Daten zu den allgemeinen Lebensumständen erhoben wurden. Während sich die deskriptiven Teile der Studie im wesentlichen auf die Angaben der Kliniken stützen, wurden im Rahmen der Fall-Kontroll-Studie auch für die erkrankten Kinder nur die Angaben der Eltern genutzt, um so die Vergleichbarkeit mit den ebenfalls von den Eltern erhobenen Angaben der Kontrollkinder sicherzustellen.

2.5.3 Rekrutierung der Kontrollen

Für die Kontrollgruppe wurde eine Stichprobe von Kindern aus der Bevölkerung gezogen. Als Kontrollen kamen Kinder in Frage, die bis zum Zeitpunkt der Befragung noch nicht wegen einer Pertussiserkrankung in stationärer Behandlung gewesen sind. Das Einwohnermeldeamt des Wohnortes des Fallkinds wurde angeschrieben und gebeten, sechs Familien mit einem den Kriterien entsprechenden Kind anzuschreiben. Im Falle, dass weniger als sechs Kinder in der Gemeinde gefunden wurden, wurde eine von der Struktur ähnliche Nachbargemeinde gewählt. An diese wurden die nicht in der Ursprungsgemeinde weitergeleiteten Fragebögen versendet.

Das Rekrutierungsverfahren lässt eine variable Zahl von Kontrollen zu. Die Zahl von sechs Familien wurde gewählt, da Erfahrungen aus einer anderen Studie gezeigt hatten, dass auf diese Weise in über 95% der Fälle mindestens ein Kontrollkind, das den Matching-Kriterien entspricht, zur Verfügung steht [Rosenbauer, Herzig & Giani, 1998].

2.5.4 Befragung der Fall- und Kontroll-Eltern

Die Befragung der Eltern erfolgte mit einem weitestgehend standardisierten Fragebogen. Der Elternfragebogen enthielt neben Identifikationsmerkmalen Fragen zur medizinischen

Anamnese (Frage 2-4), zum Impfstatus (Frage 5-6) zum Sozialstatus und zu weiteren potenziellen Risikofaktoren für eine Hospitalisierung wegen Pertussis (Frage 7 und 8). Der an die Eltern der Kontrollen versendete Fragebogen entsprach in weiten Teilen dem, der an die Eltern des erkrankten Kindes versendet wurde. Davon abweichend enthielt der Frageblock 2 zusätzlich Fragen, ob das Kind in der Vorgeschichte Keuchhusten hatte und ob es deswegen stationär behandelt wurde. Die Eltern werden aufgefordert, den Fragebogen selbständig und, mit Ausnahme der Fragen zum Impfstatus, ohne Beteiligung des behandelnden Arztes zu beantworten und in einem vorfrankierten Umschlag zurückzusenden (Fallelternfragebogen und Kontrollelternfragebogen, siehe Anhang).

2.5.5 Erfasste Einflussfaktoren auf Pertussis-Hospitalisierung und Durchimpfungsrate

Neben dem Impfstatus wurden verschiedene mögliche Risikofaktoren für hospitalisierungspflichtige Pertussisverläufe oder auch Einflussfaktoren auf den Impfstatus als potenzielle Confounder der Vakzine-Effektivität erfasst.

Die Nationalität von Kind und Eltern wurde erfragt, da es Hinweise dafür gibt, dass ausländische Kinder eine geringere Durchimpfungsrate haben als deutsche Kinder [Wohlgemuth & Stickl, 1980; Metze & Cerci, 1982; Liesenfeld & Mietens, 1988]. Begleiterkrankungen und Frühgeburtlichkeit als potenzielle Einflussfaktoren auf die Hospitalisierungswahrscheinlichkeit bei Pertussis wurden ebenfalls erfasst [Langkamp & Davis, 1996]. Der Sozialstatus der Eltern wurde entsprechend eines Vorschlages des ZUMA (Zentrum für Umfragen, Methoden und Analysen) erhoben [Hoffmeyer-Zlotnik, 1994]. Daten zur Familienzusammensetzung (Anzahl der Haushaltsmitglieder über und unter 18 Jahren, Anzahl der Geschwister sowie Anzahl älterer Geschwister) und zur Wohnraumsituation (eigenes Kinderzimmer, Quadratmeterzahl der Wohnung) wurden unter der Vorstellung erfasst, dass insbesondere die Infektionswahrscheinlichkeit hiervon abhängig ist [Cutts, Orenstein & Bernier, 1992]. Erfragt wurde außerdem das Alter der Eltern bei Aufnahme, da in einer früheren Untersuchung gefunden wurde, dass Kinder von sehr jungen Müttern eine geringere Wahrscheinlichkeit haben, geimpft zu sein [Izurieta et al., 1996].

2.5.6 Befragung der Kinder- bzw. Hausärzte

Zur Erhebung detaillierterer Informationen zum Impfstatus wurden sowohl Fall- als auch Kontrolleltern gebeten, der Studienzentrale den betreuenden Kinderarzt/Hausarzt zu nennen und dessen Befragung zum Impfstatus des Kindes zu gestatten.

Die Kinderärzte wurden per Fragebogen zum Zeitpunkt und der Anzahl der von ihnen durchgeführten Pertussisimpfungen sowie zu Art und Hersteller des Impfstoffs befragt (Hausarztfragebogen, siehe Anhang).

2.6 Maßnahmen zur Steigerung des Rücklaufs

Wurde der Fragebogen von den meldenden Kliniken innerhalb von 28 Tagen nicht zurückgesendet, folgte ein Erinnerungsschreiben, danach bis zu sechs telefonische Erinnerungen. Diese hohe Zahl wurde gewählt, da möglichst alle Fälle zunächst erfasst werden sollten. Darüber hinaus hatten die Kliniken aktiv den Fall gemeldet, so dass von einer prinzipiellen Bereitschaft zur Mitarbeit ausgegangen werden konnte. Das verspätete Zurückschicken wurde vielmehr auf eine hohe Arbeitsbelastung der Ärzte zurückgeführt, jede weitere Erinnerung erschien somit erfolgversprechend.

Der Fallelternfragebogen enthielt eine Einverständniserklärung, durch deren Rücksendung die Familie unter Wahrung ihrer Anonymität mitteilen konnte, dass sie an der Studie nicht teilnehmen will. Falls der Elternfragebogen des Fallkinde von den Kliniken weitergegeben aber nicht zurückgesendet wurde, wurde einmalig 21 Tage nach Eingang des Klinikfragebogens eine schriftliche Erinnerung an die Klinik versendet mit der Bitte, diese wiederum an die Eltern des Kindes weiterzuleiten.

Wurde innerhalb von 8 Wochen nach Anschreiben des zuständigen Einwohnermeldeamtes kein Kontrollfragebogen zurückgeschickt, wurde schriftlich oder telefonisch nachgefragt, ob die Fragebögen weitergeleitet wurden. Eventuelle Probleme in der Zusammenarbeit mit den Meldebehörden wurden durch schriftliche und telefonische Kontakte ausgeräumt. Wurden nicht alle Kontrollelternfragebögen weitergeleitet, wurde eine strukturähnliche Nachbargemeinde möglichst gleicher Größe angeschrieben. Ein Versuch, die Eltern, die bislang nicht geantwortet hatten, erneut über das Einwohnermeldeamt zu kontaktieren und zu einer Mitarbeit bei der Studie zu motivieren, wurde nicht unternommen.

Beantwortet ein Hausarzt den ihm zugeschickten Fragebogen nicht, wurde er zunächst nach 21 Tagen schriftlich erinnert. Anschließend erfolgten bis zu zwei weitere telefonische Erinnerungen.

2.7 Maßnahmen bei Informationslücken oder Unplausibilitäten

Bei fehlenden oder unplausiblen Angaben wurde versucht, die Informationslücken durch telefonische Nachfrage bei Ärzten oder Eltern zu schließen. War eine telefonische Kontaktaufnahme nicht möglich (kein Telefonanschluss, dreimaliger frustrierender Versuch), wurde der Betreffende erneut angeschrieben.

2.8 Statistische Methoden

2.8.1 Deskriptiver Studienteil

Punkt- und Intervallschätzungen (95%-Konfidenzintervalle (KI)) der Inzidenzraten wurden unter der Annahme einer Poissonverteilung berechnet. Zum Vergleich von Inzidenzen erfolgte eine direkte Standardisierung auf die bundesdeutsche Bevölkerung unter 16 Jahren zum 31.12.97 bezüglich Alter und Geschlecht. Der Einfluss verschiedener Variablen auf die Inzidenz wurde mittels einer Poisson-Regression untersucht.

In Kontingenztafeln wurde zur Prüfung von Homogenitätshypothesen mit zweiseitigen Alternativen der χ^2 -Test bzw. der exakte Test von Fisher verwendet. Da die Normalverteilungsannahme für die Merkmale Alter und stationäre Verweildauer nicht gerechtfertigt erschien, wurde bei Vergleich von Subkollektiven der zweiseitige nichtparametrische Wilcoxon-Rangsummentest eingesetzt. Das Signifikanzniveau betrug für alle durchgeführten statistischen Tests 0,05.

Sämtliche Berechnungen erfolgten mit dem Statistikprogramm SAS (Release 6.12).

2.8.2 Berechnung der Effektivität von Pertussisimpfstoff nach der Screening-Methode

Da trotz vergleichbarer Altersspanne mit einer unterschiedlichen Altersverteilung bei den Fällen und der Bevölkerungsstichprobe gerechnet werden musste, erfolgte statt der Anwendung der üblichen Screening-Methode (siehe 2.4) eine Altersadjustierung mittels einer logistischen Regression [Farrington, 1993]. Obwohl formal keine vollständige

Unabhängigkeit zwischen den beiden Datenquellen besteht, erscheint dieses Vorgehen gerechtfertigt, da wegen der geringen Inzidenz von hospitalisierungspflichtigen Pertussiserkrankungen der hierdurch entstehende Fehler vernachlässigbar klein wird und somit auch die Intervallschätzungen (95%-Konfidenzintervalle) Gültigkeit haben.

2.8.3 Berechnung der Effektivität von Pertussisimpfstoff in den Fall-Kontroll-Studien

Die Vakzine-Effektivität wurde für alle Kinder berechnet, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme des Fallkindes zumindest einmal geimpft sein konnten (mindestens zwei Monate alt waren).

Es wurden nur Fälle mit mindestens einer validen Kontrolle eingeschlossen. Sowohl die univariaten Analysen als auch die multivariate Berechnung der Punkt- und Intervallschätzer (95%-Konfidenzintervalle) der Vakzine-Effektivität erfolgten im Rahmen einer gematchten Analyse. Hierfür wurde eine konditionale logistische Regression angewendet. Die Relevanz möglicher Risikofaktoren für eine Hospitalisierung wurde anhand von Odds-Ratios quantifiziert.

Die Vakzine-Effektivität in % errechnete sich dabei wie folgt: $VE=(1-OR)*100$. Dabei ist OR das Odds-Ratio der Pertussisimpfung von Fällen und Kontrollen. Da die Prävalenz hospitalisierungspflichtiger Pertussisfälle gering ist, ist das Odds-Ratio ein valider Schätzer des relativen Risikos einer Hospitalisierung von geimpften im Vergleich zu nicht geimpften Kindern.

Die folgenden Variablen fanden neben der Impfzahl als mögliche Confounder Berücksichtigung in der Analyse: Nationalität von Kind und Eltern (deutsch/sonstiges), Begleiterkrankungen und Frühgeburtlichkeit (ja/nein), schulischer (kein Abschluss oder Hauptschulabschluss versus höherer Schulabschluss) und beruflicher Bildungsstand der Eltern (un- oder angelernt versus höherer Abschluss), Beschäftigungssituation der Eltern (erwerbstätig ja/nein), Haushaltseinkommen (<3.500 DM/Monat versus höheres Einkommen), Vorhandensein eines eigenen Kinderzimmers (ja/nein) und die Tatsache, ob innerhalb der Wohnung geraucht wurde (ja/nein). Folgende weitere potenzielle Confounder gingen als kontinuierliche Variablen in die Analyse ein: Anzahl der Haushaltsmitglieder über und unter 18 Jahren, Anzahl der Geschwister, Anzahl älterer Geschwister, durchschnittliche Pro-Kopf Quadratmeterzahl der Wohnung sowie Alter der Eltern bei Aufnahme.

In die multivariate Analyse wurden neben der Pertussisimpfung alle diejenigen unabhängigen Variablen eingeschlossen, die bei der univariaten Analyse Verteilungsunterschiede mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,1$ zeigten. Die Selektion der erklärenden Variablen im Rahmen der konditionalen logistischen Regression erfolgte im Rahmen eines Rückwärtsselektionsverfahrens. Dabei wurde der Einschluss der die Impfung betreffenden Variablen erzwungen. Das Signifikanzniveau für ein Verbleiben im Modell wurde auf $p < 0,1$ festgelegt.

Der Einfluss der verschiedenen unabhängigen Variablen auf den Impfstatus wurde im Kollektiv der Kontrollkinder getestet. Es erfolgte eine multivariate Analyse mit Hilfe einer logistischen Regression.

Das Signifikanzniveau, falls nicht anders spezifiziert, betrug für alle durchgeführten statistischen Tests $p < 0,05$. Sämtliche statistischen Analysen erfolgten mit SAS (Release 6.12).

2.9 Datenschutz

Die Datenerhebung bei erkrankten Kindern warf keine datenschutzrechtlichen Probleme auf, weil von den Kliniken, die einen Erkrankungsfall an ESPED meldeten, keine personenbezogenen Daten weitergegeben wurden.

Da die Eltern die Einladung zur Studienteilnahme durch die behandelnden Ärzte erhielten, wurden unserer Arbeitsgruppe die Personalien der Familie erst dann bekannt, wenn die Eltern selbst durch Rücksendung eines ausgefüllten Fragebogens aktiv ihre Bereitschaft zur Studienteilnahme erklärt hatten. Die Eltern sendeten ihren Fragebogen ohne Beteiligung der behandelnden Ärzte zurück. Sofern sie sich gegen eine Teilnahme entschieden hatten, wurden sie gebeten, uns durch Rücksendung eines anonymen Abschnitts des Fragebogens darüber zu informieren. Falls nach dem ersten Anschreiben und einer Mahnung von den Eltern weder der Fragebogen noch die Absage zurückgesendet wurde, wurde der Arzt in der meldenden Klinik nicht informiert. Durch dieses Verfahren wurde gewährleistet, dass der behandelnde Arzt nur von den Eltern selbst darüber die Information erhalten konnte, wie sie sich letztlich bezüglich der Studienteilnahme entschieden hatten.

Bei der Befragung der Kontrollgruppe traten datenschutz- oder melderechtliche Probleme nicht auf, da keine Weitergabe von Meldedaten an unsere Arbeitsgruppe erfolgte und den beteiligten Einwohnermeldeämtern von der Studienleitung nicht mitgeteilt wurde, dass ein Erkrankungsfall in ihrer Gemeinde aufgetreten war. Personenbezogene Daten lagen auch hier

erst dann vor, wenn die Eltern den jeweiligen Fragebogen zurückgesendet und so ihre aktive Bereitschaft zur Studienteilnahme erklärt hatten.

Eine Erklärung des Landesbeauftragten für den Datenschutz Nordrhein-Westfalen liegt vor.

Datenschutzrechtliche Bedenken für das Projekt wurden nicht erhoben.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologie hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen bei Kindern unter 16 Jahren in Deutschland

3.1.1 Hospitalisierungen wegen Pertussis 1997-1998

3.1.1.1 Meldezahlen

Von Januar 1997 bis 1998 wurden 895 hospitalisierte Pertussisfälle an ESPED gemeldet. Hiervon stellten sich 47 Fälle nachträglich als Falschmeldung heraus, da eine andere Erkrankungsursache gefunden wurde, 11 Fälle wurden als Doppelmeldungen ausgeschlossen und in 34 Fällen konnte die Diagnose nicht verifiziert werden, da der Klinikfragebogen nicht zurückgesendet wurde. Weitere 48 Fälle erfüllten die Falldefinition nicht. Somit blieben 754 Fälle (84,2%) für die weitere Auswertung übrig (Tabelle 1). In 27,3% dieser Fälle wurde die Falldefinition als gesichert, in 59,7% als wahrscheinlich und in 13,1% als möglich eingestuft (Tabelle 2).

Tabelle 1: Studienpopulation der hospitalisierten Kinder 1997-1998

895	Gemeldete Hospitalisierungen bei Kindern unter 16 Jahren
58	Falschmeldungen bzw. anderer Erreger (z.B. Bordetella parapertussis)
11	Doppelmeldungen
34	Keine Rücksendung des Fragebogens
48	Falldefinition nicht erfüllt
754	Studienpopulation

Tabelle 2: Sicherung der Falldiagnose

Klassifikation der Diagnose	Erfüllte Diagnosekriterien	Anzahl	Relativer Anteil (%)
Gesichert	Kultur oder direkte Immunfluoreszenz oder PCR positiv	206	27,3
Wahrscheinlich	Klinische Diagnose <u>und</u> typische Blutbildveränderung	174	23,1
	<i>oder</i> Klinische Diagnose <u>und</u> positive Serologie	87	11,5
	<i>oder</i> Positive Serologie <u>und</u> typische Blutbildveränderung	28	3,7
	<i>oder</i> Klinische Diagnose <u>und</u> positive Serologie <u>und</u> typische Blutbildveränderung	161	21,4
Möglich	<u>nur</u> klinische Diagnose	75	10,0
	<i>oder</i> <u>nur</u> positive Serologie	23	3,1
Gesamt		754	100

3.1.1.2 Pertussisinzidenz

Die rohe Inzidenz von hospitalisierten Pertussisfällen bei Kindern unter 16 Jahren wurde für den gesamten Beobachtungszeitraum auf 2,68 / 100.000 Personenjahre (PJ) geschätzt. In den neuen Bundesländern war die Inzidenz signifikant höher als in den alten Bundesländern (4,5 versus 2,36 / 100.000 PJ, standardisiert für Alter und Geschlecht). Dabei lag auch die standardisierte Inzidenz ‚gesicherter‘ Pertussisfälle im Osten (1,16 [95%-KI: 0,80 – 1,52] / 100.000 PJ) signifikant höher als im Westen (0,67 [95%-KI: 0,57 – 0,77] / 100.000 PJ). Von 1997 auf 1998 wurde ein signifikanter Inzidenzabfall für hospitalisierte Pertussisfälle von 3,18 / 100.000 PJ auf 2,17 / 100.000 PJ beobachtet (Tabelle 3). Regelmäßige Inzidenzspitzen in einer bestimmten Jahreszeit traten während des Untersuchungszeitraums nicht auf.

Tabelle 3: Inzidenz von hospitalisierten Pertussisfällen (Univariate Analyse)

Variable		Personenjahre unter Risiko	Inzidenz / 100.000 PJ	95%-KI	Standardisierte* Inzidenz / 100.000 PJ	95%-KI
Gesamt		28.134.937	2,68	[2,49 – 2,88]	2,70	[2,51 – 2,89]
Jahr	1997	14.109.070	3,18	[2,89 – 3,49]	3,23	[2,93 – 3,53]
	1998	14.025.867	2,17	[1,94 – 2,43]	2,17	[1,93 – 2,42]
Region	West	23.243.093	2,47	[2,28 – 2,68]	2,36	[2,17 – 2,55]
	Ost	4.891.844	3,66	[3,14 – 4,24]	4,50	[3,82 – 5,19]
Nationalität	Deutsch	24.884.856	2,37	[2,18 – 2,57]	2,42	[2,22 – 2,61]
	Andere	3.250.081	4,74	[4,02 – 5,55]	4,28	[3,61 – 4,96]
Alter / Geschlecht	0	Männlich	825.553	31,86	[28,12 – 35,95]	
	1 – 5	Männlich	4.132.873	0,85	[0,59 – 1,18]	
	6 – 9	Männlich	3.859.984	1,17	[0,85 – 1,56]	
	10 – 15	Männlich	5.622.499	0,55	[0,37 – 0,78]	
	0	Weiblich	781.993	33,50	[29,57 – 37,82]	
	1 – 5	Weiblich	3.921.321	0,89	[0,62 – 1,24]	
	6 – 9	Weiblich	3.660.694	1,28	[0,94 – 1,71]	
	10 – 15	Weiblich	5.330.020	0,68	[0,47 – 0,94]	

* Standardisiert für Alter und Geschlecht; Referenzpopulation: Deutschland (31.12.1997)

3.1.1.3 Geschlechtsabhängige Unterschiede

Hinsichtlich des Geschlechts fanden sich keine signifikanten Inzidenzunterschiede (Mädchen: 2,77 [95%-KI: 2,50 – 3,07] / 100.000 PJ; Jungen: 2,59 [95%-KI: 2,33 – 2,87] / 100.000 PJ). Dabei war die Inzidenz hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen jedoch in jeder Altersgruppe für Mädchen tendenziell höher (Tabelle 3). Insgesamt waren 50,4% der Fälle weiblichen Geschlechts.

3.1.1.4 Nationalität

Von 754 Kindern hatten 590 Kinder (78,2%) die deutsche und 154 Kinder (20,4%) eine andere Staatsangehörigkeit. Die Nationalität der verbleibenden 10 Kinder (1,3%) war unbekannt. Alle Kinder hatten jedoch Ihren ersten Wohnsitz im Bundesgebiet. Deutsche Kinder waren im Durchschnitt älter (Mittelwert: $33,7 \pm 51,4$ Monate; Median: 4 Monate) als Kinder anderer Nationalitäten (Mittelwert: $18,1 \pm 37,1$ Monate; Median: 3 Monate) [$p < 0,001$]. Die standardisierte Inzidenz von hospitalisierten Pertussisfällen war für

ausländische Kinder signifikant höher als für deutsche Kinder (4,28 versus 2,42 / 100.000 PJ, standardisiert für Alter und Geschlecht) (Tabelle 3). Dieser Inzidenzunterschied fand sich sowohl in den alten wie in den neuen Bundesländern. Im Westen lag die Inzidenzrate für deutsche Kinder bei 2,01 verglichen mit 4,21 / 100.000 PJ für Kinder anderer Staatsangehörigkeiten. Obwohl der Inzidenzunterschied in den neuen Bundesländern (4,38 gegen 7,15 / 100.000 PJ) ähnlich deutlich war, war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant, da bei einem Ausländeranteil von nur 2% in den neuen Bundesländern nur 6 Fälle bei nicht deutschen Kindern gemeldet wurden.

3.1.1.5 Altersverteilung

Insgesamt waren nahezu 70% der hospitalisierten Kinder Säuglinge, 60% der Gesamtgruppe war sogar jünger als 6 Monate. Das relative Risiko einer Hospitalisierung wegen Pertussis für Säuglinge lag im Vergleich zu älteren Kindern bei 37,8 [95%-KI: 32,4 – 44,3]. Tabelle 4 zeigt die klassifizierte Altersverteilung von hospitalisierten Kindern mit Pertussis in Ost- und Westdeutschland. Dabei zeigen sich signifikante Unterschiede in der Altersverteilung zwischen neuen und alten Bundesländern [$p < 0,001$]. Im Osten lag das mittlere Alter (Mittelwert: $62,7 \pm 63,5$ Monate; Median: 32 Monate) deutlich höher als im Westen (Mittelwert: $20,4 \pm 38,4$ Monate; Median: 3 Monate) [$p < 0,001$]. Insbesondere waren in den neuen Bundesländern 25,1% der Patienten älter als 9 Jahre (3,8% im Westen) [$p < 0,001$]. Nur 33,5% der gemeldeten Fälle in den neuen Bundesländern war jünger als 6 Monate verglichen mit 67,5% in den alten Bundesländern [$p < 0,001$]. Dennoch war die altersspezifische Inzidenz bei Säuglingen im Osten (43,22 / 100.000 PJ) noch signifikant höher als im Westen (31,28 / 100.000 PJ) [$p < 0,001$].

Tabelle 4: Altersverteilung hospitalisierter Pertussisfälle

Altersgruppe	Neue Bundesländer	Alte Bundesländer	Gesamtes Bundesgebiet
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
< 6 Monate	60 (33,5)	388 (67,5)	448 (59,4)
6 - 11 Monate	20 (11,2)	57 (9,9)	77 (10,2)
1 - 5 Jahre	18 (10,1)	52 (9,0)	70 (9,3)
6 - 9 Jahre	36 (20,1)	56 (9,7)	92 (12,2)
10 - 15 Jahre	45 (25,1)	22 (3,8)	67 (8,9)
Gesamt	179 (100)	575 (100)	754 (100)

Tabelle 5: Multivariate Analyse der Inzidenz hospitalisierter Pertussisfälle

(Poisson Regression)

Variable		Regressionskoeffizient		Relatives Risiko		p-Wert
		[95%-KI]		[95%-KI]		
Intercept		-10,64 [-10,99 – -10,30]				< 0,001
Jahr	1997	0,41	[0,26 – 0,56]	1,51	[1,30 – 1,75]	< 0,001
	1998			1,00		
Region	Westen	-1,44	[-1,71 – -1,16]	0,24	[0,18 – 0,31]	< 0,001
	Osten			1,00		
Alter [Jahre]	< 1	3,40	[3,06 – 3,76]	30,08	[21,24 – 42,84]	< 0,001
	1-5	0,53	[0,19 – 0,87]	1,70	[1,20 – 2,39]	0,002
	6-9	0,73	[0,41 – 1,05]	2,07	[1,51 – 2,86]	< 0,001
	10-15			1,00		
Nationalität	Deutsch	-0,72	[-0,90 – -0,54]	0,49	[0,41 – 0,58]	< 0,001
	Andere			1,00		
Geschlecht	Männlich	-0,08	[-0,23 – 0,06]	0,92	[0,80 – 1,06]	0,266
	Weiblich			1,00		
Interaktionen Alter <1 * Region		0,98	[0,62 – 1,34]	2,67	[1,86 – 3,83]	< 0,001

Güte der Anpassung: 98,0 %

3.1.1.6 Multivariate Analyse

Zur Adjustierung für mögliche Confounder und Effektmodifikatoren wurde ein multivariates Poisson-Regressionsmodell an die Daten angepasst. Als unabhängige Faktoren fanden ‘Meldejahr’ (1997,1998), ‘Region’ (Ost, West), ‘Alter’ (klassifiziert in 4 Altersgruppen), ‘Nationalität’ (deutsch, andere) und ‘Geschlecht’ Berücksichtigung. Außerdem wurde ein Interaktionsterm zwischen ‘Region’ und ‘Alter unter 1 Jahr’ ins Modell eingeschlossen. Die Güte der Anpassung betrug 98% im Vergleich zum gesättigten Modell mit Berücksichtigung aller Zweifach- und Dreifach-Interaktionen. Sämtliche Variablen mit Ausnahme des Geschlechts hatten einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz hospitalisierter Pertussis-erkrankungen (Tabelle 5), was die Ergebnisse der univariaten Analyse bestätigte.

3.1.1.7 Verteilung der Komplikationen

Insgesamt hatten 329 (44%) der 754 Fälle mindestens eine typische Komplikation. Dieser Anteil war in den alten wie in den neuen Bundesländern etwa gleich hoch. Pneumonien waren mit 212 Fällen (28%) am häufigsten; sieben dieser Fälle erforderten eine assistierte Beatmung. Apnoen wurden bei 155 Fällen (21%) beobachtet, wovon 27 Fälle beatmet wurden. Krampfanfälle (19 (2,5%)) und Enzephalopathien (16 (2,1%)) waren seltener (Tabelle 6). Ein zwei Monate altes Kind starb an den Folgen der Pertussiserkrankung. Ein weiterer Todesfall trat bei einem vier Wochen alten Säugling auf, jedoch wurde der Todesfall primär auf eine bakterielle Meningitis bei schwerem Neuralrohrdefekt zurückgeführt. Beide Todesfälle wurden aus den alten Bundesländern gemeldet. Etwa 60% der Komplikationen traten bei Säuglingen im Alter unter 6 Monaten auf.

Tabelle 6: Anteil der Komplikationen an allen Hospitalisierungen wegen Pertussis

	Neue Bundesländer		Alte Bundesländer		Gesamtes Bundesgebiet	
	Anzahl	% *	Anzahl	% *	Anzahl	% *
Pneumonie	70	39,1%	142	24,7%	212	28,1%
Apnoe	21	11,7%	134	23,3%	155	20,6%
Krampfanfälle	4	2,2%	15	2,6%	19	2,5%
Enzephalopathie	1	0,6%	15	2,6%	16	2,1%
Tod	-	-	2	0,4%	2	0,3%

* Relativer Anteil aller wegen Pertussis hospitalisierter Kinder

Die Inzidenz von Pertussiskomplikationen wurde auf 1,17 / 100.000 PJ geschätzt. Die entsprechenden Schätzungen der Inzidenz von Pneumonien, Apnoen, Krampfanfällen und Enzephalopathien beliefen sich auf 0,75; 0,55; 0,07 und 0,06 / 100.000 PJ.

Die Inzidenz von Pertussiskomplikationen war wiederum in den neuen Bundesländern signifikant höher als in den alten Bundesländern (2,04 versus 1,03 / 100.000 PJ standardisiert für Alter und Geschlecht). Dieser Unterschied war bei Kindern im Alter über 9 Jahren am größten (0,65 [95%-KI: 0,37 – 1,06] versus 0,09 [95%-KI: 0,04 – 0,18] / 100.000 PJ). Vor allem Pneumonien wurden im Osten signifikant häufiger beobachtet (1,43 [95%-KI: 1,12 – 1,81] / 100.000 PJ) als bei westdeutschen Kindern (0,61 [95%-KI: 0,51 – 0,72] / 100.000 PJ). Für die anderen genannten Komplikationen fand sich kein signifikanter Inzidenzunterschied zwischen alten und neuen Bundesländern. Als Grund für die stationäre Aufnahme wurde im Osten in 49% der Fälle der Verdacht auf das Vorliegen einer Pneumonie genannt, im Westen nur in 37% [$p < 0,001$]. Dieser Verdacht bestätigte sich in beiden Landesteilen in etwa 60% der Fälle.

3.1.1.8 Impfstatus

Für 691 (91,6%) von 754 hospitalisierten Pertussisfällen lagen Angaben zum Impfstatus vor, bei 63 Fällen (8,4%) war der Impfstatus unbekannt. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme waren 155 (22,4%) der 691 Kinder mit bekanntem Impfstatus jünger als 2 Monate und somit zu jung, um schon geimpft zu sein. Von den verbleibenden 536 Kindern, die mindestens einmal hätten geimpft sein können, waren 425 (79,3%) gar nicht geimpft und nur 24 (4,5%) waren entsprechend der Empfehlungen der STIKO [STIKO, 1997; STIKO, 1998; STIKO, 2000] geimpft (Tabelle 7). Signifikante Unterschiede hinsichtlich der Nationalität bestanden dabei nicht [$p = 0,83$]. 441 Kinder hätten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bereits zweimal, 361 Kinder bereits dreimal geimpft sein können. Von letzteren waren 272 Kinder (75,3%) ungeimpft und nur 18 Kinder (5%) hatten einen altersentsprechenden Impfstatus. Der Anteil altersentsprechend geimpfter Kinder war in den neuen Bundesländern größer als in den alten Bundesländern. Dies galt sowohl für alle Kinder im impffähigen Alter (9% versus 2,8%, [$p = 0,005$]), wie auch für die Gruppe, die bereits die Grundimmunisierung hätte abgeschlossen haben können (9,9% versus 2,5%, [$p = 0,002$]). Dieser Unterschied fand sich insbesondere für ältere Kinder über 5 Jahren (16,2% versus 1,6%, [$p = 0,004$]), während bei jüngeren Kindern kein signifikanter Unterschied gefunden wurde [$p = 0,459$] (Tabelle 8).

Tabelle 7: Impfstatus hospitalisierter Pertussisfälle 1997-1998

Alter (Monate)	Gesamt	Anzahl der Impfungen				
		0	1	2	3	4
0-1	155	155*	0	0	0	0
2	95	90	5*	0	0	0
3	80	63	16	1*	0	0
4-5	101	63	29	8	1*	0
6-11	68	48	11	8	1*	0
12-14	8	7	0	0	1*	0*
15-71	49	47	1	4	1	2*
72-119	77	70	1	0	3	3*
≥120	58	44	0	1	3	10*
Gesamt	691	580	63	22	11	15

* altersentsprechender Impfstatus gemäß den Empfehlungen der STIKO

Tabelle 8: Impfstatus von Kindern im impffähigen Alter (bei bekanntem Impfstatus)

Impfstatus	Alte Bundesländer			Neue Bundesländer			Gesamtes Bundesgebiet		
	0-5 Jahre	6-15 Jahre	Gesamt	0-5 Jahre	6-15 Jahre	Gesamt	0-5 Jahre	6-15 Jahre	Gesamt
Nicht geimpft	257 77,6%	59 96,7%	316 80,6%	54 77,1%	55 74,3%	109 75,7%	311 77,6%	114 84,4%	425 79,3%
Weniger als empfohlen	64 19,3%	1 1,6%	65 16,6%	15 21,4%	7 9,5%	22 15,3%	79 19,7%	8 5,9%	87 16,2%
Altersent- sprechend	10 3,0%	1 1,6%	11 2,8%	1 1,4%	12 16,2%	13 9,0%	11 2,7%	13 9,6%	24 4,5%
Gesamt	331	61	392	70	74	144	401	135	536

3.1.1.9 Stationäre Verweildauer

Die Gesamtdauer des stationären Aufenthalts wegen Pertussis betrug während des zweijährigen Beobachtungszeitraums 11.151 Tage. Die mittlere Verweildauer lag bei 14,9 Tagen (Median: 13 Tage) und war in den neuen Bundesländern (Mittelwert: $17,4 \pm 11,3$ Tage; Median: 16 Tage) signifikant länger als in den alten Bundesländern (Mittelwert: $14,2 \pm 10,0$ Tage; Median: 12 Tage) [$p < 0,001$]. Dieser Unterschied war in allen Altersgruppen signifikant (Mittelwert: 0-11 Monate: 22,1 versus 15,7 Tage [$p < 0,001$]; 1-5 Jahre: 16,5 versus 9,4 Tage [$p < 0,001$]; 6-9 Jahre: 14,3 versus 8,4 Tage [$p < 0,001$]; 10-15 Jahre: 12,1 versus 8,0 Tage [$p = 0,025$]). Das gilt sowohl für Kinder mit definierten Komplikationen (Mittelwert: 20,7 versus 17,5 Tage [$p = 0,01$]) als auch für diejenigen ohne Komplikationen (Mittelwert: 14,8 versus 11,6 Tage [$p < 0,001$]). Von 1997 auf 1998 sank die durchschnittliche stationäre Verweildauer sowohl im Osten als auch im Westen um etwa einen Tag. Dieser Rückgang war jedoch statistisch nicht signifikant [$p = 0,21$].

Von 11.151 stationären Behandlungstagen wurden 7.117 (63,8%) von Kindern im impffähigen Alter verursacht, die nicht oder nicht altersentsprechend geimpft waren. 3.083 Tage (27,6%) entfielen auf Säuglinge, die noch zu jung waren, um wenigstens einmal geimpft zu sein. Nur 246 Krankenhaustage (2,2%) waren den Kindern zuzuordnen, die entsprechend den Empfehlungen der STIKO geimpft waren. Die verbleibenden 705 Tage (6,3%) entfielen auf Kinder mit unbekanntem Impfstatus.

Die stationäre Verweildauer bei geimpften Kindern im impffähigen Alter lag im Durchschnitt bei 13,1 Tagen (Median: 11 Tage), bei ungeimpften Kindern im impffähigen Alter bei 14,0 Tagen (Median: 12 Tage) [$p = 0,32$]. Kinder im impffähigen Alter, die nicht oder nicht altersentsprechend geimpft waren, verblieben im Mittel 14,0 Tage (Median: 12 Tage) in stationärer Behandlung, dagegen Kinder, die entsprechend den Empfehlungen geimpft waren, nur 10,7 Tage (Median: 10 Tage) [$p = 0,06$]. Diese Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

3.1.1.10 Labordiagnostik

In 58,6% aller Fälle wurde eine serologische Diagnostik eingeleitet. Serologische Untersuchungen wurden häufiger in den neuen (88,8%) als in den alten Bundesländern (49,9%) durchgeführt [$p < 0,001$]. Außerdem zeigte sich im Osten (82,4%) hierbei häufiger ein serologischer Hinweis für Pertussis als im Westen (64,8%) [$p < 0,001$]. In beiden Regionen

wurde die Serologie häufiger bei Kindern eingesetzt, die das erste Lebensjahr vollendet hatten [West: $p < 0,001$; Ost: $p = 0,004$]. Dennoch wurde in den neuen Bundesländern in allen Altersgruppen in mehr als 80% der Fälle eine serologische Diagnostik durchgeführt. Dagegen lag dieser Anteil in den alten Bundesländern bei Säuglingen nur bei 44% und stieg erst mit zunehmendem Alter kontinuierlich bis auf 84% für Kinder ab 10 Jahren an.

Bezüglich des direkten Erregernachweises mittels Kultur, direkter Immunfluoreszenz und PCR zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Landesteilen. In den neuen Bundesländern wurden diese Untersuchungen, die insbesondere bei Säuglingen zur Anwendung kamen [$p < 0,001$], in 39,1% aller Fälle veranlasst, verglichen mit 44,6% in den alten Bundesländern [$p = 0,19$]. Ein positives Ergebnis wurde unabhängig von der Region in etwa 60% der untersuchten Fälle gefunden.

In 19% der Fälle wurde weder eine serologische Untersuchung veranlasst noch ein direkter Erregernachweis versucht. Dieser Anteil war in den alten Bundesländern mit 24,1% bedeutend höher als in den neuen Bundesländern (1,1%), wo dies in 2 Jahren nur für 2 von 179 gemeldeten Fällen zutraf [$p < 0,001$]. Auch war der Anteil der gemeldeten Fälle (einschließlich der Fälle, die die Falldefinition nicht erfüllten), bei denen die Diagnose Pertussis allein auf Grund der klinischen Vermutung gestellt, also nicht labormedizinisch bestätigt wurde, im Westen mit 44,3% wesentlich höher als im Osten mit 11,7% [$p < 0,001$].

3.1.2 Hospitalisierungen wegen Pertussiskomplikationen 1997-2000

3.1.2.1 Meldezahlen

Nach Ausschluss von Doppel- und Falschmeldungen und den Fällen, in denen kein Klinikfragebogen zurückgesendet wurde, wurden in den Jahren 1997 und 1998 802 hospitalisierte Pertussisfälle gemeldet. Hiervon entfielen 337 Meldungen auf Fälle mit definierten Komplikationen (Pneumonie, Apnoe, Krampfanfall, Enzephalopathie und/oder Tod). 9 Fälle erfüllten die Falldefinition nicht, so dass insgesamt 328 Fälle aus den ersten zwei Studienjahren für die weitere Analyse zur Verfügung standen.

In den folgenden Jahren 1999 und 2000, nach Beschränkung der Meldedefinition auf hospitalisierte Pertussisfälle mit definierten Komplikationen, wurden insgesamt 186 Fälle gemeldet. Nach Ausschluss von 4 Doppelmeldungen, 44 Falschmeldungen (Falschmeldung wegen fehlender Komplikationen oder anderem Pathogen), 3 Fällen, bei denen kein Klinikfragebogen zurückgesendet wurde sowie einem Fall, der die Falldefinition nicht

erfüllte, verblieben zusätzlich 134 Fälle für die weitere Analyse. Somit standen insgesamt 462 hospitalisierte Pertussisfälle mit definierten Komplikationen zur Auswertung zur Verfügung. In 136 Fällen (29,4%) wurde die Diagnose als gesichert, in 275 Fällen (59,5%) als wahrscheinlich und in 51 Fällen (11,0%) als möglich klassifiziert (Tabelle 9).

Tabelle 9: Sicherung der Falldiagnose bei Pertussiskomplikationen 1997-2000

Klassifikation der Diagnose	Erfüllte Diagnosekriterien	Anzahl	Relativer Anteil (%)
Gesichert	Kultur oder direkte Immunfluoreszenz oder PCR positiv	136	29,4
Wahrscheinlich	Klinische Diagnose <u>und</u> typische Blutbildveränderung	109	23,6
	<i>oder</i> Klinische Diagnose <u>und</u> positive Serologie	47	10,2
	<i>oder</i> Serologie	15	3,2
Möglich	Positive Serologie <u>und</u> typische Blutbildveränderung	104	22,5
	Klin. Diagnose <u>und</u> pos. Serologie <u>und</u> typische Blutbildveränderung		
Möglich	<u>nur</u> klinische Diagnose	43	9,3
	<i>oder</i> <u>nur</u> positive Serologie	8	1,7
Gesamt		462	100

3.1.2.2 Verteilung der Komplikationen

Bei den 462 hospitalisierten Pertussisfällen mit definierten Komplikationen waren Pneumonien mit 289 Fällen (62,6%), 20 davon intubiert und beatmet, und Apnoen mit 243 Fällen (52,6%), 58 davon beatmet, am häufigsten. Seltener waren Krampfanfälle mit 27 Fällen (5,8%) und Enzephalopathien mit 21 (4,5%) Fällen. Während des vierjährigen Beobachtungszeitraums traten 2 Todesfälle bei hospitalisierten Kindern mit Pertussiskomplikationen auf (0,4%). Ein zwei Monate altes Kind starb an den Folgen der Pertussiserkrankung. Ein weiterer Todesfall trat bei einem vier Wochen alten Säugling auf, jedoch wurde der Todesfall primär auf eine bakterielle Meningitis bei schwerem Neuralrohrdefekt zurückgeführt. In den Jahren 1999 und 2000 wurde kein Todesfall gemeldet.

362 Kinder (78,4%) hatten jeweils nur eine typische Komplikation, bei 84 Fällen (18,2%) lagen gleichzeitig zwei Komplikationen vor, bei 12 Fällen (2,6%) drei Komplikationen und bei 4 Fällen (0,9%) sogar vier Komplikationen. Am häufigsten wurde eine Kombination von Pneumonie und Apnoe beobachtet. Bezüglich der Komplikationen zeigten sich altersspezifisch unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen. Bei den Säuglingen, die wegen Pertussiskomplikationen hospitalisiert waren, lagen am häufigsten Apnoen vor (66,1%), gefolgt von Pneumonien (53,6%). In den übrigen Altersgruppen waren Pneumonien bei weitem am häufigsten (1-5 Jahre: 75,7%; 6-9 Jahre: 93,5%, 10 Jahre und älter: 97,1% aller Fälle).

In den neuen Bundesländern war der Anteil der Pneumonien mit 87,4% (83 von 95 Fällen) signifikant höher als in den alten Bundesländern mit 56,1% (206 von 367 Fällen) [$p < 0,001$]. Dagegen traten im Westen relativ häufiger Apnoen auf (58,0% versus 31,2%) [$p < 0,001$]. Bezüglich der Verteilung der weiteren Komplikationen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 10).

Tabelle 10: Verteilung der Komplikationen

	Alte Bundesländer		Neue Bundesländer		Gesamtes Bundesgebiet	
	Anzahl	% *	Anzahl	% *	Anzahl	% *
Pneumonie	206	56,1	83	87,4%	289	62,2
Apnoe	213	58,0	30	31,2%	243	52,6
Krampfanfälle	22	6,0	5	5,3%	27	5,8
Enzephalopathie	20	5,4	1	1,1%	21	4,5
Tod	2	0,5	-	-	2	0,4

* Relativer Anteil aller wegen Pertussis hospitalisierter Kinder

3.1.2.3 Inzidenz von Pertussiskomplikationen

Für den Beobachtungszeitraum 1997 bis 2000 wurde die rohe Inzidenz von Pertussiskomplikationen auf 0,83 / 100.000 Personenjahre geschätzt. Die entsprechenden Schätzungen der Inzidenz von Pneumonien, Apnoen, Krampfanfällen und Enzephalopathien beliefen sich 0,52; 0,44; 0,05 und 0,04 / 100.000 PJ. Die geschätzte Mortalität für Kinder unter 16 Jahren betrug 0,004 / 100.000 PJ (95%-KI: 0,001 – 0,013 / 100.000 PJ), für Säuglinge 0,06 / 100.000 PJ (95%-KI: 0,01 – 0,27 / 100.000 PJ). Dabei war die Inzidenz von Pertussiskomplikationen

in den neuen Bundesländern signifikant höher als in den alten Bundesländern (1,20 versus 0,76 / 100.000 PJ, standardisiert für Alter und Geschlecht) (Tabelle 11). Dies galt für alle Meldejahre mit Ausnahme von 1999, wo aus den neuen Bundesländern insgesamt nur 4 hospitalisierte Fälle mit Pertussiskomplikationen gemeldet wurden (Daten nicht gezeigt). Von 1997 bis 2000 nahm die Zahl der gemeldeten Pertussiskomplikationen stetig ab. So fiel die Zahl der Meldungen mit erfüllter Falldefinition von 202 Fällen in 1997 auf 126 Fälle in 1998, 81 Fälle in 1999 und schließlich 53 Fälle im Jahr 2000. Dies entspricht einem geschätzten Inzidenzabfall hospitalisierter Pertussiskomplikationen von 1,43 / 100.000 PJ in 1997 auf 0,38 / 100.000 PJ in 2000 (Tabelle 11).

Tabelle 11: Inzidenz von Pertussiskomplikationen 1997-2000 (Univariate Analyse)

Variable	Inzidenz/ 100.000 PJ	95%-KI	Standardisierte Inzidenz * /100.000 PJ	95%-KI	
Globalanalyse	Alle Komplikationen	0,83	[0,75 – 0,91]	0,83	[0,75 – 0,90]
	Pneumonie	0,52	[0,46 – 0,58]	0,52	[0,46 – 0,58]
	Apnoe	0,44	[0,38 – 0,49]	†	
	Krampfanfälle	0,05	[0,03 – 0,07]	†	
	Enzephalopathie	0,04	[0,02 – 0,06]	†	
Jahr	1997	1,43	[1,24 – 1,64]	1,43	[1,23 – 1,63]
	1998	0,90	[0,75 – 1,07]	0,88	[0,73 – 1,04]
	1999	0,58	[0,46 – 0,73]	0,58	[0,46 – 0,71]
	2000	0,38	[0,29 – 0,50]	0,39	[0,28 – 0,49]
Region	West	0,79	[0,71 – 0,88]	0,76	[0,68 – 0,83]
	Ost	1,00	[0,81 – 1,21]	1,20	[0,96 – 1,45]
Nationalität	Deutsch	0,72	[0,65 – 0,80]	0,73	[0,66 – 0,81]
	Andere	1,58	[1,28 – 1,92]	1,41	[1,14 – 1,69]
Alter	0	10,91	[9,78 – 12,12]	10,91 ‡	[9,76 – 12,06]
	1 - 5	0,23	[0,16 – 0,32]	0,23 ‡	[0,16 – 0,31]
	6 - 9	0,32	[0,23 – 0,42]	0,32 ‡	[0,22 – 0,41]
	10 - 15	0,15	[0,11 – 0,22]	0,15 ‡	[0,10 – 0,21]
Geschlecht	Männlich	0,74	[0,64 – 0,85]	0,75 \$	[0,65 – 0,85]
	Weiblich	0,92	[0,81 – 1,04]	0,94 \$	[0,82 – 1,05]

* Standardisiert für Alter und Geschlecht ‡ Standardisiert für Geschlecht

† Anzahl zu klein \$ Standardisiert für Alter

3.1.2.4 Geschlechtsabhängige Unterschiede

Verglichen mit allen hospitalisierten Pertussisfällen zeigten sich in bezug auf Keuchhustenkomplikationen deutlichere Geschlechtsunterschiede. So waren insgesamt 250 (54,1%) der 462 Fälle mit definierten Komplikationen weiblich. Die altersstandardisierte Inzidenz war bei Mädchen tendenziell höher als bei Jungen (0,94 versus 0,75 / 100.000 PJ) (Tabelle 11). Auch wenn keiner der Unterschiede statistisch signifikant war, war diese Tendenz in allen Altersstraten, in allen Meldejahren und unabhängig von der Nationalität zu finden (Tabelle 12).

Tabelle 12: Geschlechtsabhängige Inzidenz von Pertussiskomplikationen (Univariate Analyse)

Strata	Jungen					Mädchen				
	n	PJ* unter Risiko	Inzidenz/ 100.000 PJ* [95%-KI]			n	PJ* unter Risiko	Inzidenz/ 100.000 PJ* [95%-KI]		
Gesamt	212	28.647.949	0,74	[0,64 – 0,85]		250	27.167.591	0,92	[0,81 – 1,04]	
Jahr	1997	96	7.241.366	1,33	[1,07 – 1,62]	105	6.867.704	1,54	[1,26 – 1,87]	
	1998	61	7.199.543	0,85	[0,65 – 1,09]	65	6.826.324	0,95	[0,73 – 1,21]	
	1999	31	7.125.570	0,44	[0,30 – 0,62]	50	6.757.969	0,74	[0,55 – 0,98]	
	2000	24	7.081.470	0,34	[0,22 – 0,50]	29	6.715.594	0,43	[0,29 – 0,62]	
Nationalität	Deutsch	168	25.374.521	0,66	[0,57 – 0,77]	190	24.095.670	0,79	[0,68 – 0,91]	
	Andere	42	3.273.428	1,28	[0,92 – 1,73]	58	3.071.921	1,89	[1,43 – 2,44]	
Alter	0	157	1.624.644	9,66	[8,21 – 11,30]	188	1.538.907	12,22	[10,53 – 14,09]	
	1 - 5	17	8.204.586	0,21	[0,12 – 0,33]	20	7.781.264	0,26	[0,16 – 0,40]	
	6 - 9	22	7.478.696	0,29	[0,18 – 0,45]	24	7.097.469	0,34	[0,22 – 0,50]	
	10 - 15	16	11.340.023	0,14	[0,08 – 0,23]	18	10.749.951	0,17	[0,10 – 0,26]	

* Personenjahre

3.1.2.5 Nationalität

Für 458 von 462 hospitalisierten Kindern mit Pertussiskomplikationen waren Angaben zur Nationalität vorhanden. Hiervon hatten 358 Kinder (78,2%) die deutsche und 100 Kinder (21,8%) eine andere Staatsangehörigkeit. Ausländische Kinder waren zum Zeitpunkt der Hospitalisierung signifikant jünger ($14,0 \pm 33,3$ Monate, Median: 2 Monate) als deutsche Kinder ($27,6 \pm 48,4$ Monate, Median: 3 Monate) [$p=0,008$].

Die standardisierte Inzidenz von Pertussiskomplikationen war bei ausländischen Kindern mit 1,58 / 100.000 PJ signifikant höher als bei deutschen Kindern mit 0,72 / 100.000 PJ (Tabelle

11). Dieser Unterschied fand sich vor allem in der Altersgruppe unter einem Jahr (21,38 [95%-KI: 17,12-26,37]) versus 9,25 [95%-KI: 8,15-10,46] / 100.000 PJ), während in höheren Altersgruppen keine wesentlichen Inzidenzunterschiede beobachtet wurden.

3.1.2.6 Altersverteilung

Die Inzidenz von Pertussiskomplikationen war bei Säuglingen mit 10,91 / 100.000 Personenjahren deutlich höher als bei älteren Kindern, bei denen die geschätzte Inzidenz in allen Altersgruppen unter 0,4 / 100.000 Personenjahre lag (Tabelle 11). Das relative Risiko einer Hospitalisierung wegen Pertussiskomplikationen lag für Säuglinge im Vergleich zu älteren Kindern bei 49,1 [95%-KI: 39,8 – 60,6]. So waren insgesamt 74,7% der hospitalisierten Pertussisfälle mit Komplikationen jünger als 12 Monate, und 67,7% aller Fälle jünger als 6 Monate (Tabelle 13).

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Hospitalisierung war in den neuen Bundesländern signifikant höher (Mittelwert: 49,7 ± 62,5 Monate, Median: 7 Monate) als in den alten Bundesländern (Mittelwert: 18,0 ± 37,6 Monate, Median: 2 Monate) [p< 0,001]. Auch waren im Osten nur 55,8% der hospitalisierten Kinder mit Pertussiskomplikationen jünger als ein Jahr (West: 79,6%) [p<0,001] und 20,0% älter als 9 Jahre (West: 4,1%) [p<0,001] (Tabelle 13). Obwohl der Anteil sehr junger Säuglinge in den neuen Bundesländern geringer war, war dennoch die Inzidenz für Hospitalisierungen wegen Pertussiskomplikationen in der Altersgruppe unter einem Jahr im Osten (13,44 /100.000 PJ [95%-KI: 10,06; 17,57] tendenziell höher als im Westen (10,55 / 100.000 PJ [95%-KI: 9,37; 11,83]), wenn auch der Unterschied statistisch nicht signifikant war.

Tabelle 13: Altersverteilung hospitalisierter Pertussisfälle im Ost-West-Vergleich

Altersgruppe	Alte Bundesländer	Neue Bundesländer	Gesamtes Bundesgebiet
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
< 6 Monate	268 (73,0)	45 (47,4)	313 (67,7)
6 - 11 Monate	24 (6,5)	8 (8,4)	32 (6,9)
1 - 5 Jahre	29 (7,9)	8 (8,4)	37 (8,0)
6 - 9 Jahre	31 (8,5)	15 (15,8)	46 (10,0)
10 - 15 Jahre	15 (4,1)	19 (20,0)	34 (7,4)
Gesamt	367 (100)	95 (100)	462 (100)

Säuglinge waren von allen gemeldeten Komplikationen am häufigsten betroffen.

Insbesondere Apnoen wurden fast nur in dieser Altersgruppe beobachtet, 228 von 243 Fällen (93,8%) mit Apnoen waren jünger als 12 Monate (Tabelle 14).

Tabelle 14: Altersverteilung bei verschiedenen Komplikationen

Altersgruppe	Pneumonie	Apnoe	Krampfanfall	Enzephalopathie	Gesamt
	Anzahl (%)	Anzahl (%)	1 Anzahl (%)	Anzahl (%)	Anzahl (%)
< 12 Monate	185 (64,0)	228 (93,8)	20 (74,1)	14 (66,7)	345 (74,6)
1 - 5 Jahre	28 (9,7)	11 (4,5)	4 (14,8)	3 (14,3)	37 (8,0)
6 - 9 Jahre	43 (14,9)	3 (1,2)	1 (3,7)	4 (19,1)	46 (10,0)
10 - 15 Jahre	33 (11,4)	1 (0,4)	2 (7,4)	-	34 (7,4)
Gesamt	289 (100)	243 (100)	27 (100)	21 (100)	462 (100)

Im Laufe des vierjährigen Beobachtungszeitraums nahm der Anteil junger Säuglinge unter den Hospitalisierungen signifikant zu. Dies galt sowohl für den Anteil von Kindern unter 6 Monaten (Tabelle 15) [Cochrane-Armitage Test of Trend $p=0,007$], als auch für den Anteil der Kinder unter 2 Monaten, die noch zu jung für eine Impfung waren (1997: 29,7% (60 Fälle); 1998: 31,0% (39 Fälle); 1999: 44,4% (36 Fälle); 2000: 50,9% (27 Fälle)) [Cochrane-Armitage Test of Trend $p<0,001$].

Tabelle 15: Altersverteilung über die Studiendauer

Altersgruppe	1997	1998	1998	2000	Gesamt
	Anzahl (%)				
< 6 Monate	131 (64,9)	76 (60,3)	63 (77,8)	43 (81,1)	313 (67,7)
6 - 11 Monate	15 (7,4)	14 (11,1)	1 (1,2)	2 (3,8)	32 (6,9)
1 - 5 Jahre	17 (8,4)	11 (8,7)	6 (7,4)	3 (5,7)	37 (8,0)
6 - 9 Jahre	27 (13,4)	13 (10,3)	4 (4,9)	2 (3,8)	46 (10,0)
10 - 15 Jahre	12 (5,9)	12 (9,5)	7 (8,6)	3 (5,7)	34 (7,4)
Gesamt	202 (100)	125 (100)	81 (100)	53 (100)	462 (100)

3.1.2.7 Multivariate Analyse

Zur Adjustierung für mögliche Confounder und Effektmodifikatoren wurde ein multivariates Poisson-Regressionsmodell an die Daten angepasst. Als unabhängige Faktoren fanden ‚Meldejahr‘ (1997, 1998, 1999, 2000), ‚Region‘ (Ost, West), ‚Alter‘ (4 Altersgruppen), ‚Nationalität‘ (deutsch, andere) und ‚Geschlecht‘ Berücksichtigung. Außerdem wurde ein Interaktionsterm zwischen ‚Region Ost‘ und ‚Alter unter 1 Jahr‘ sowie ein weiterer Interaktionsterm zwischen ‚Region Ost‘ und ‚Meldejahr 1999‘ ins Modell eingeschlossen. Die Güte der Anpassung betrug 97,9% im Vergleich zum gesättigten Modell mit Berücksichtigung aller Zweifach-Interaktionen.

Tabelle 16: Multivariate Analyse der Inzidenz von Pertussiskomplikationen
(Poisson-Regression)

Variable		Regressionskoeffizient [95%-KI]		Relatives Risiko [95%-KI]		p-Wert
Intercept		-12,48 [-12,93 – -12,06]				<0,001
Jahr	2000	-1,32	[-1,63 – -1,02]	0,27	[0,20 – 0,36]	<0,001
	1999	-0,65	[-0,93 – -0,39]	0,52	[0,40 ; 0,68]	<0,001
	1998	-0,49	[-0,72 – -0,27]	0,61	[0,49 – 0,76]	<0,001
	1997			1,00		
Region	Ost	1,37	[0,97 – 1,75]	3,92	[2,63 – 5,78]	<0,001
	West			1,00		
Alter [Jahre]	< 1	4,53	[4,15 – 4,94]	92,79	[63,50 – 140,10]	<0,001
	1-5	0,52	[0,04 – 1,00]	1,68	[1,04 – 2,71]	0,032
	6-9	0,75	[0,31 – 1,20]	2,11	[1,36 – 3,31]	0,001
	10-15			1,00		
Nationalität	Deutsch	-0,76	[-0,98 – -0,53]	0,47	[0,37 – 0,59]	<0,001
	Andere			1,00		
Geschlecht	Männlich	-0,22	[-0,41 – -0,04]	0,80	[0,67 – 0,96]	0,019
	Weiblich			1,00		
Interaktionen	Alter<1 * Ost	-0,75	[-1,23 – -0,26]	0,47	[0,29 – 0,77]	0,002
	1999 * Ost	-1,87	[-3,08 – -0,96]	0,15	[0,05 – 0,38]	<0,001

Güte der Anpassung: 97,9%

Sämtliche Variablen hatten einen signifikanten Einfluss auf die Inzidenz hospitalisierter Pertussiserkrankungen, was die Ergebnisse der univariaten Analyse im Wesentlichen bestätigte (Tabelle 16). Abweichend von den univariaten Analysen wurde zusätzlich ein signifikanter Einfluss des Geschlechts auf die Inzidenz hospitalisierungspflichtiger Pertussiskomplikationen gesehen, mit einer höheren Inzidenz für Mädchen.

3.1.2.8 Saisonalität und epidemischer Zyklus

Während des vierjährigen Beobachtungszeitraums wurde eine konstante Abnahme kompliziert verlaufender Pertussiserkrankungen beobachtet. Unter Zuhilfenahme der Daten aus der Pilotstudie von Herzig und Mitarbeitern [Herzig et al., 1998] liegen jedoch Meldezahlen für einen Zeitraum von sieben Jahren vor. Der Verlauf wird in Abbildung 2 dargestellt. Wie in der vorliegenden Untersuchung wurden während der Pilotstudie hospitalisierte Pertussiserkrankungen mit definierten Komplikationen (Pneumonie, Apnoe, Krampfanfall, Enzephalopathie und Tod) gemeldet. Während der Pilotstudie war die Meldung von Apnoen jedoch auf Fälle beschränkt, die eine assistierte Beatmung erforderlich machten. Bei Berücksichtigung nur der Komplikationen, welche die Falldefinition der Pilotstudie erfüllen, zeigt sich nach der in der Vorstudie beschriebenen Abnahme der Meldezahlen von 1994 bis 1996 eine deutliche Wiederzunahme im Jahr 1997.

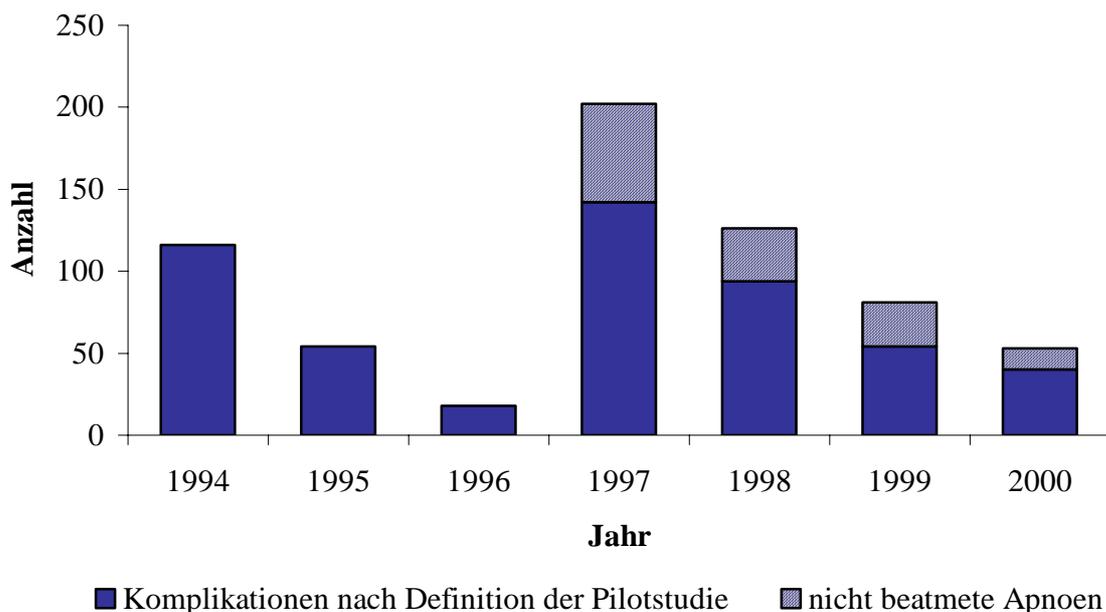


Abbildung 2: Gemeldete Pertussiskomplikationen 1994-2000

Zwischen 1997 und 2000 waren Meldungen von Hospitalisierungen wegen Pertussiskomplikationen im 3. Quartal mit 30,3% aller Meldungen tendenziell häufiger als in den anderen Quartalen (22,1-24,9%) [p=0,052]. Auch waren in allen Jahren dieses Zeitraums außer 1998 die meisten Meldungen im 3. Quartal zu verzeichnen. Dennoch war ein konstanter saisonaler Verlauf der Meldezahlen über den Beobachtungszeitraum, insbesondere unter Berücksichtigung der Daten aus der Pilotstudie [Herzig et al., 1998], nicht zu beobachten (Abbildung 3).

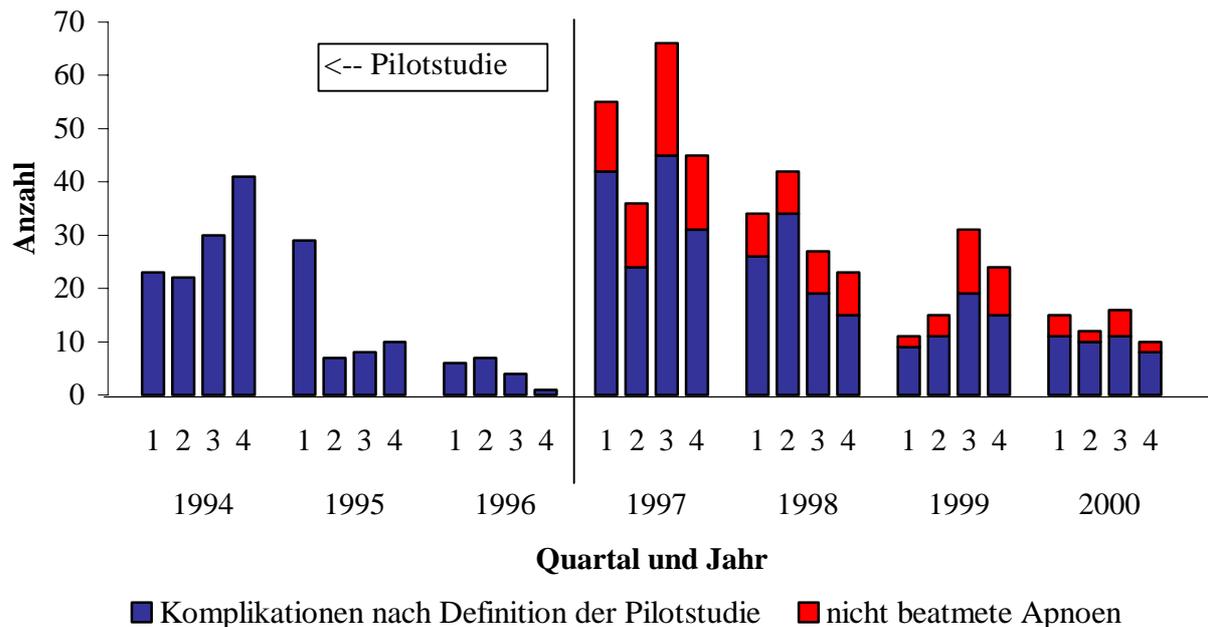


Abbildung 3: Meldungen pro Quartal 1993-2000

3.1.2.9 Stationäre Verweildauer

Insgesamt wurden im Beobachtungszeitraum 1997 bis 2000 durch die gemeldeten Fälle mit Pertussiskomplikationen 8.713 stationäre Pflage tage verursacht. Die mittlere stationäre Verweildauer betrug $19,0 \pm 12,2$ Tage, im Median 16 Tage. Dabei fiel die stationäre Verweildauer von 1997 auf 1998 zwar zunächst leicht ab, war aber in den beiden darauffolgenden Jahren mit $20,7 \pm 12,1$ (Median: 19 Tage) signifikant länger als im Zeitraum 1997/1998 mit $18,3 \pm 12,2$ Tage (Median: 15 Tage) [p=0,007]. Darüber hinaus verblieben die Kinder in den neuen Bundesländern (Mittelwert: $21,3 \pm 12,2$ Tage; Median 19 Tage) durchschnittlich signifikant länger in stationärer Behandlung als in den alten Bundesländern (Mittelwert: $18,5 \pm 12,1$ Tage; Median: 16 Tage) [p=0,01]. Die Zunahme der stationären Verweildauer wurde sowohl im Westen (Mittelwert: 1997/1998: $17,5 \pm 11,9$ auf 1999/2000

20,3±12,4 Tage; Median: 14,5 auf 18 Tage) [p=0,009], als auch im Osten beobachtet (Mittelwert: 20,7±12,8 auf 24,1±8,6 Tage; Median: 18 auf 22 Tage) [p=0,1], wobei der Anstieg in den neuen Bundesländern statistisch nicht signifikant war.

Von allen stationären Pflgetagen im Beobachtungszeitraum wurden 3.946 Tage (45,3%) durch Kinder verursacht, die gar nicht oder aber nicht altersentsprechend geimpft waren, obwohl sie zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mindestens einmal hätten geimpft sein können. Weitere 2.967 Tage (34,1%) entfielen auf Säuglinge, die noch zu jung für eine Impfung waren. Entsprechend den Empfehlungen der STIKO geimpfte Kinder verbrachten lediglich 210 Tage (2,4%) in stationärer Behandlung. Die restlichen 1.590 Tage (18,2%) entfielen auf Kinder mit unbekanntem Impfstatus.

3.1.2.10 Labordiagnostik

Eine serologische Diagnostik wurde bei insgesamt 288 von 462 hospitalisierten Fällen mit Pertussiskomplikationen eingeleitet (62,3%). Dieser Anteil blieb über den Beobachtungszeitraum 1997 bis 2000 im Wesentlichen unverändert. Serologische Untersuchungen wurden mit zunehmendem Alter häufiger angefordert. Der Anteil stieg von 56,5% bei Säuglingen auf 94,1% bei Kindern über 10 Jahren an [Cochrane-Armitage Test of Trend: p<0,001].

Auffällig war eine deutlich häufigere Nutzung der Serologie in den neuen Bundesländern mit 87,4% der Fälle als in den alten Bundesländern mit 55,9% [p<0,001]. Dies galt insbesondere für Säuglinge, bei denen in den neuen Bundesländern in 83,0% der Fälle eine Serologie durchgeführt wurde, verglichen mit 51,2% in den alten Bundesländern [p<0,001]. Das Ergebnis der Serologie zeigte im Osten bei 73,5% aller durchgeführten Untersuchungen ein positives Ergebnis, im Westen bei 63,9%. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant [p=0,12]. Ein positives Ergebnis fand sich jedoch signifikant seltener bei Säuglingen (54,9%) als bei älteren Kindern (91,4%) [p<0,001].

In 219 von 462 Fällen (47,4%) wurde ein direkter Erregernachweis mittels Kultur, PCR oder direkter Immunfluoreszenz versucht. Hierbei zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen alten (45,3%) und neuen Bundesländern (48,0%) [p=0,64]. In beiden Landesteilen wurde der direkte Erregernachweis häufiger bei Kindern unter einem Jahr durchgeführt als bei älteren Kindern (West: 52,4% gegen 30,7%, p<0,001; Ost: 54,7% gegen 33,3%, p=0,038). Eine kulturelle Anzucht wurde in 27,8% der Fälle versucht, in 26,3% der Fälle wurde eine PCR durchgeführt. Die direkte Immunfluoreszenz hatte kaum eine Bedeutung und wurde nur

in 21 von 424 Fällen, für die diesbezüglich Angaben vorlagen, angefordert. Nur in 2 Fällen war dies das alleinige labordiagnostische Verfahren. Aus den neuen Bundesländern wurde überhaupt nur über eine Anwendung dieses Verfahrens berichtet. In den Jahren 1999 und 2000 wurde ein direkter Erregernachweis (60%) deutlich häufiger versucht als in den beiden Vorjahren (40%). Insbesondere die PCR wurde häufiger angewendet (37,8%) als in den Jahren zuvor (21,7%) [$p < 0,001$], vor allem wiederum bei Säuglingen (41,9% gegenüber 26,3%) [$p = 0,004$]. Ein direkter Erregernachweis gelang in 62,1% aller durchgeführten Untersuchungen. Der Anteil positiver Ergebnisse stieg etwas mit abnehmendem Alter von 41,7% von 10jährigen und älteren Kindern auf 63,7% bei Säuglingen, jedoch war dieser Trend statistisch nicht signifikant [$p = 0,13$].

Insgesamt wurde bei 84,5% der gemeldeten Fälle eine labormedizinische Bestätigung mittels Serologie und/oder direktem Erregernachweis angestrebt. In den neuen Bundesländern wurde nur für einen von 95 Fällen (1,1%) keine labormedizinische Untersuchung angefordert. Dieser Anteil war für die alten Bundesländer mit 19,1% signifikant höher [$p < 0,001$]. Der Anteil der Fälle, bei denen die zur Meldung führende Verdachtsdiagnose Pertussis allein aufgrund der klinischen Symptomatik gestellt wurde, also weder eine positive Serologie noch ein positiver Erregernachweis vorlag, war im Westen ebenfalls deutlich höher (38,2%) als im Osten (19,0%) [$p < 0,001$].

3.2 Vakzine-Effektivität nach der Screening-Methode

3.2.1 Beschreibung der Studienpopulation

3.2.1.1 Hospitalisierte Pertussisfälle 1997-1998

Von 754 hospitalisierten Kindern mit Pertussis wurden 529 Kinder innerhalb der relevanten Periode Juni 1996 bis Dezember 1998 geboren. 371 dieser Fälle waren mindestens zwei Monate alt und somit im impffähigen Alter. Diese Kinder wurden für die Schätzung der Vakzine-Effektivität berücksichtigt. Bei 31,8% dieser Fälle wurde die Diagnose Pertussis als gesichert eingestuft, bei 54,7% als wahrscheinlich und bei 13,5% als möglich. Nahezu alle Kinder dieser Geburtskohorte, die wegen Keuchhusten im Beobachtungszeitraum hospitalisiert wurden, waren noch im Säuglingsalter (Tabelle 17).

3.2.1.2 Hospitalisierte Pertussisfälle mit Komplikationen 1997-2000

Von 462 Kindern, die zwischen 1997 und 2000 mit Keuchhustenkomplikationen hospitalisiert waren, wurden 253 im relevanten Zeitintervall Juni 1996 bis Dezember 1998 geboren. Von dieser Gruppe wurden 102 Kinder ausgeschlossen, da sie zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme jünger als 2 Monate waren. Damit standen 151 Fälle für die weitere Auswertung zur Verfügung. In 25,2% dieser Fälle wurde die Diagnose durch einen Erregernachweis gesichert, in 60,3% wurde die Diagnose als wahrscheinlich eingestuft und in 14,5% als möglich. Die häufigsten Komplikationen waren Pneumonien (90 Fälle) und Apnoen (84 Fälle). Krampf-anfälle (10 Fälle) und Enzephalopathien (7 Fälle) waren deutlich seltener. Ein Kind starb als Folge mehrerer Komplikationen.

3.2.2 Impfstatus der erkrankten Kinder

3.2.2.1 Hospitalisierte Pertussisfälle 1997-1998

Informationen über den Impfstatus waren für 349 von 371 Fällen im impffähigen Alter erhältlich. Nur 81 Kinder waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme mindestens einmal gegen Keuchhusten geimpft und nur 8 Kinder (2,3%) altersentsprechend gemäß den Empfehlungen der STIKO [STIKO, 1997; STIKO, 1998; STIKO, 2000]. Der überwiegende Teil der Fälle (76,8%) war nicht gegen Pertussis geimpft. Weitere Details zum Impfstatus hospitalisierter Pertussisfälle sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Impfstatus hospitalisierter Pertussisfälle aus der Geburtskohorte 06/96-12/98

Alter (Monate)	Gesamt	Anzahl der Impfungen					
		Unbekannt	0	1	2	3	4
2-3	185	10	153	21	1	0	0
4-5	105	4	63	30	8	0	0
6-11	71	8	43	11	8	1	0
12-30	10	0	9	0	0	0	1
Gesamt	371	22	268	62	17	1	1

Fast alle Kinder wurden mit azellulärem Impfstoff geimpft. Nur 3 Kinder hatten jeweils eine Dosis Ganzzellimpfstoff erhalten. Bei 29 Fällen war unklar, mit welchem Impfstoff geimpft

wurde, 24 dieser Kinder waren einmal, 5 Kinder zweimal geimpft. 174 Kinder mit bekanntem Impfstatus waren zum Zeitpunkt der Hospitalisierung alt genug, die Grundimmunisierung mit 3 Impfungen abgeschlossen zu haben. Dies traf jedoch nur für 2 Kinder zu, die beide mit azellulärem Impfstoff geimpft wurden (Tabelle 18).

Tabelle 18: Verwendeter Impfstoff bei hospitalisierten Pertussisfällen

Impfstofftyp	n (%)	Anzahl der Impfungen			
		1	2	3	4
Ganzzellimpfstoff	3 (3,7)	3	0	0	0
Azellulärer Impfstoff	49 (60,5)	35	12	1	1
Unbekannt	29 (35,8)	24	5	0	0
Gesamt	81 (100)	62	17	1	1

3.2.2.2 Hospitalisierte Pertussisfälle mit Komplikationen 1997-2000

Für 139 von 151 Fällen mit Pertussiskomplikationen liegen Daten zum Impfstatus zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme vor. In 12 Fällen waren keine Informationen erhältlich. Nur 25 (18,0%) der Kinder mit bekanntem Impfstatus waren zumindest einmal gegen Keuchhusten geimpft und lediglich 6 Kinder (4,3%) entsprechend der Empfehlungen der STIKO [STIKO, 1997; STIKO, 1998; STIKO, 2000]. Nur ein Kind mit bekanntem Impfstatus hatte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme die Grundimmunisierung gegen Pertussis wie auch die Boosterimpfung im zweiten Lebensjahr erhalten, keines der Kinder erkrankte nach genau 3 Impfungen (Tabelle 19).

Für 19 von 25 geimpften Kindern (76,0%) lagen Angaben zum verwendeten Impfstoff vor. Hiervon waren 17 Kinder ausschließlich mit azellulärem Impfstoff geimpft. Nur 2 Kinder hatten Ganzzellimpfstoff erhalten, beide waren nur einmal geimpft (Tabelle 20).

Tabelle 19: Impfstatus hospitalisierter Pertussisfälle mit Komplikationen 1997-2000 aus der Geburtskohorte 06/96-12/98

Alter (Monate)	Gesamt	Anzahl der Impfungen					
		Unbekannt	0	1	2	3	4
2-3	86	5	70	10	1	0	0
4-5	26	2	19	4	1	0	0
6-11	28	2	18	6	2	0	0
12-38	11	3	7	0	0	0	1
Gesamt	151	12	114	20	4	0	1

Tabelle 20: Verwendeter Impfstoff bei hospitalisierten Pertussisfällen mit Komplikationen

Impfstofftyp	n (%)	Anzahl der Impfungen			
		1	2	3	4
Ganzzellimpfstoff	2 (8,0)	2	0	0	0
Azellulärer Impfstoff	17 (68,0)	13	3	0	1
Unbekannt	6 (24,0)	5	1	0	0
Gesamt	25 (100)	20	4	0	1

3.2.3 Impfstatus der Bevölkerung

Innerhalb des Telefon-Surveys wurden insgesamt 24.292 Haushalte kontaktiert. Hiervon machten 1.384 Haushalte Angaben über Kinder, die am oder nach dem 1.6.1996 geboren wurden. Mit 818 Haushalten, die auch am zweiten Telefongespräch teilnahmen, lag die Teilnahmerate bei 59%. Dabei war die Verteilung der soziodemographischen Variablen (Wohnort, Einkommen, Schulbildung der Mutter, berufliche Stellung des Vaters) vergleichbar für die Teilnehmer der Studie und die zunächst kontaktierten 1.345 Haushalte und außerdem vergleichbar mit der Verteilung in der deutschen Bevölkerung gemäß Daten vom Statistischen Bundesamt [Laubereau et al., 2001]. Insgesamt wurden Interviews für 688 Kinder, die zwischen Juni 1996 und Dezember 1998 geboren wurden, abgeschlossen. 21 Kinder mussten wegen unplausiblen Impfdaten ausgeschlossen werden, so dass 667 Kinder für die weiteren Analysen zur Verfügung standen.

Im Alter von 6 Monaten waren 599 Kinder (89,8%) mindestens einmal gegen Pertussis geimpft. 229 Kinder (34,3%) hatten zu diesem Zeitpunkt die Grundimmunisierung abgeschlossen. Das mediane Alter bei der ersten Pertussisimpfung betrug 108 Tage. 79,8% der geimpften Kinder erhielten die erste Impfung erst im 4. Lebensmonat oder noch später. Zum Zeitpunkt der Befragung waren 564 Kinder mindestens ein Jahr alt. Hiervon waren 536 Kinder (95,0%) im Alter von 12 Monaten zumindest einmal geimpft und immerhin 474 (84,1%) hatten die Grundimmunisierung abgeschlossen (Tabelle 21).

Tabelle 21: Telefon-Survey: Impfstatus im Alter von 6 und 12 Monaten

Anzahl der Impfungen	6 Monate		12 Monate	
	Anzahl der Kinder	%	Anzahl der Kinder	%
0	68	10,2	28	5,0
1	102	15,3	14	2,5
2	268	40,2	48	8,5
3	229	34,3	463	82,1
4	-	-	11	2,0
Gesamt	667	100	564	100

Am 1. März 1999, dem Stichtag für die Berechnung der Vakzine-Effektivität, waren die befragten Kinder zwischen 2 und 32 Monaten alt. 611 von 667 Kindern (91,6%) waren zumindest einmal gegen Keuchhusten geimpft. 511 von 627 Kindern (81,5%), die alt genug waren für eine abgeschlossene Grundimmunisierung, waren drei- oder viermal geimpft (Tabelle 22).

Tabelle 22: Impfstatus und Altersverteilung im Telefonsurvey (Stand: 1.3.99)

Alter (Monate)	Gesamt	Anzahl der Impfungen				
		0	1	2	3	4
2-3	40	26	11	3	0	0
4-5	46	3	18	17	8	0
6-11	136	11	2	25	97	1
12-32	445	16	8	16	162	243
Gesamt	667	56	39	61	267	244

Für insgesamt 519 Fälle lagen auch Angaben zum verwendeten Impfstoff vor. 481 (92,7%) dieser Kinder waren ausschließlich mit azellulärem Impfstoff geimpft, 22 (4,2%) sowohl mit Ganzzellimpfstoff als auch azellulärem Impfstoff und nur 17 (3,1%) ausschließlich mit Ganzzellimpfstoff (Tabelle 23).

Tabelle 23: Verwendeter Impfstoff (Stand: 1.3.99)

Impfstofftyp	n (%)	Anzahl der Impfungen			
		1	2	3	4
Ganzzellimpfstoff	16 (2,6)	1	1	8	6
Azellulärer Impfstoff	481 (78,7)	32	50	234	165
Azellulärer + Ganzzellimpfstoff	22 (3,6)	0	2	1	19
Unbekannt	92 (15,1)	6	8	24	54
Gesamt	611 (100)	39	61	267	244

3.2.4 Schätzung der Vakzine-Effektivität

3.2.4.1 Hospitalisierungspflichtige Pertussisfälle 1997-1998

Die Schätzung der Vakzine-Effektivität berücksichtigt alle zwischen Juni 1996 und Dezember 1998 geborenen Kinder mit bekanntem Impfstatus im impffähigen Alter (mindestens zwei Monate alt). Zunächst wurde die Effektivität bezüglich der Prävention hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen auf der Basis aller in 1997 und 1998 gemeldeten Fälle, die wegen Keuchhusten stationär behandelt wurden, geschätzt. 349 Kinder mit bekanntem Impfstatus erfüllten dieses Kriterium.

Die altersadjustierte Vakzine-Effektivität wurde nach 3 Impfungen auf 99,8% geschätzt und nach 4 Impfungen auf 98,6%. Nach einer Impfung betrug die Effektivität hinsichtlich hospitalisierungspflichtiger Verläufe bereits 68,0% und stieg nach der zweiten Impfung auf 91,8% an (Tabelle 24).

3.2.4.2 Hospitalisierungspflichtige Pertussisfälle mit Komplikationen 1997-2000

In einem zweiten Schritt wurde die Effektivität der Pertussisimpfung bezüglich hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen mit definierten Komplikationen (siehe 2.1) geschätzt. Hierfür standen Meldedaten für den Zeitraum 1997 bis 2000 zur Verfügung. 139

Fälle ab 2 Monaten mit bekanntem Impfstatus aus der entsprechenden Geburtskohorte konnten für die Analyse berücksichtigt werden. Die Punktschätzer der Effektivität bezüglich der Prävention stationär behandlungspflichtiger Keuchhustenkomplikationen beliefen sich auf 75,6% nach der ersten Impfung, 95,9% nach der zweiten Impfung, 100% nach abgeschlossener Grundimmunisierung und 98,6% nach der Booster-Impfung im zweiten Lebensjahr (Tabelle 24).

Tabelle 24: Altersadjustierte Vakzine-Effektivität für Kinder im Alter von mindestens 2 Monaten

Anzahl der Impfungen	Hospitalisierte Kinder mit und ohne Komplikationen 1997-1998		Hospitalisierte Kinder <u>mit</u> definierten Komplikationen 1997-2000	
	Vakzine-Effektivität (altersadjustiert)	95%-KI	Vakzine-Effektivität (altersadjustiert)	95%-KI
1 Impfung	68,0 %	[45,6 – 81,1]	75,6%	[53,6 – 87,4]
2 Impfungen	91,8 %	[84,7 – 95,7]	95,9%	[89,1 – 98,8]
3 Impfungen	99,8 %	[98,9 – 100,0]	100%	[99,2 – 100,0]
4 Impfungen	98,6 %	[91,5 – 99,9]	98,6%	[91,1 – 99,9]

3.2.4.3 Sensitivitätsanalyse

Für 22 Kinder, die zwischen 1997 und 1998 wegen Pertussis in stationärer Behandlung waren, konnten keine Daten zum Impfstatus erhoben werden. Unter der Annahme, dass alle Kinder zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme altersgerecht gemäß den STIKO-Empfehlungen [STIKO, 1997; STIKO, 1998; STIKO, 2000] geimpft gewesen wären, betrüge die Vakzine-Effektivität nach der ersten Dosis 68,7% [95%-KI: 46,3% - 81,7%], nach der zweiten Dosis 88,8% [95%-KI: 79,9% - 93,9%], nach der dritten Dosis 96,7% [95%-KI: 93,6% - 98,4%] und nach der vierten Dosis 97,3% [95%-KI: 83,9% - 99,9%].

Bezüglich der Effektivität gegenüber hospitalisierungspflichtigen Pertussiskomplikationen ergeben sich unter der Annahme, dass alle 12 Kinder mit unbekanntem Impfstatus altersgerecht geimpft waren, folgende Schätzungen: 73,8% [95%-KI: 50,7% - 86,4%] nach der ersten Impfung, 92,8% [95%-KI: 83,9% - 97,2%] nach der zweiten Impfung, 98,3% [95%-

KI: 95,6% - 99,5%] nach abgeschlossener Grundimmunisierung und 92,7% [95%-KI: 73,3% - 98,3%] nach der ersten Booster-Impfung.

3.3 Fall-Kontroll-Studien zur Effektivität der Pertussisimpfung

3.3.1 Effektivität der Impfung gegenüber hospitalisierungspflichtigen Pertussiserkrankungen

3.3.1.1 Studienkollektiv

Aus den Jahren 1997 und 1998 lagen 754 Meldungen von hospitalisierungspflichtigem Pertussis mit erfüllter Faldefinition vor (siehe 3.1.1.1). Hiervon waren 595 Kinder (78,9%) mindestens 2 Monate alt und somit alt genug wenigstens einmal geimpft zu sein. Der Elternfragebogen wurde für 225 dieser Kinder (37,8%) beantwortet. Für 52 Fälle wurde der Elternfragebogen aber erst gar nicht von der Klinik weitergegeben, so dass die Response-Rate in bezug auf die weitergegebenen Fragebögen bei 41,4% liegt. Gründe für eine fehlende Weitergabe wurden von den Kliniken nicht erfragt, in einigen Fällen wurden jedoch Sprachschwierigkeiten der Eltern angegeben.

Von den Einwohnermeldeämtern wurden insgesamt 1350 Kontrollfamilien entsprechend der Matching-Kriterien angeschrieben (pro Fallkind 6 Kontrollfamilien). Hiervon wurden 422 Kontrollelternfragebögen zurückgesendet. Da für 5 Kontrollkinder keine Angaben zum Impfstatus erhältlich waren, wurden diese von der weiteren Analyse ausgeschlossen. Somit standen 417 geeignete Kontrollen zur Verfügung (30,9%), im Mittel also 1,9 Kontrollen pro Fallkind. Für 220 von 225 Fallkindern (97,8%) konnte mindestens eine geeignete Kontrolle gefunden werden. Für 101 Fallkinder (44,9%) wurde je eine Kontrolle gefunden, für 62 Fallkinder (27,6%) je 2 Kontrollen, für 42 Fallkinder (18,7%) je 3 Kontrollen, für 9 Fallkinder (4,0%) je 4 Kontrollen und für 6 Fallkinder (2,7%) je 5 Kontrollen.

3.3.1.2 Non-Responder-Analyse

Für 225 von 595 hospitalisierten Fällen mit Pertussis ab 2 Monaten wurde ein ausgefüllter Elternfragebogen zurückgesendet (Responder). Die übrigen 370 Eltern enthielten entweder keinen Elternfragebogen von den Kliniken (52 Fälle) oder beantworteten den Fragebogen nicht. Die gesamte Gruppe wird in der Folge als Non-Responder bezeichnet. Responder-

Kinder waren im Durchschnitt signifikant jünger als Kinder von Non-Respondern (Mittelwert: 34,6 versus 40,5 Monate; Median: 4 versus 6 Monate) [p=0,002] und ein größerer Anteil hatte typische Komplikationen (Pneumonie, Apnoe, Krampfanfall, Enzephalopathie, Tod) (44,4% versus 34,9%) [p=0,02]. Außerdem war der Anteil deutscher Kinder unter den Respondern signifikant größer (90,7% versus 74,8%) [p<0,001]. Bezüglich der Geschlechterverteilung [p=0,17], der stationären Verweildauer [p=0,25], dem Impfstatus (Anteil geimpfter Kinder) [p=0,86] und dem Anteil altersgerecht geimpfter Kinder [p=0,25] fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

3.3.1.3 Impfstatus der Fälle

Von den 220 Fällen im impffähigen Alter mit mindestens einer Kontrolle hatten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 172 Fälle (78,2%) noch keine Pertussisimpfung erhalten. 35 Kinder (15,9%) hatten weniger Impfungen erhalten als nach den Empfehlungen der STIKO [STIKO, 1997; STIKO, 1998; STIKO, 2000] möglich gewesen wäre und nur 13 Kinder (5,9%) waren altersgerecht geimpft. 138 Fälle (62,7%) waren bei Aufnahme alt genug, die Grundimmunsierung abgeschlossen haben zu können; dies war jedoch nur für 10 Kinder (4,5%) der Fall (Tabelle 25).

Tabelle 25: Impfstatus der Fälle

Alter (Monate)	Gesamt n (%)	Anzahl der Impfungen				
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
2-3	82 (100)	72 (87,8)	9 (11,0)	1 (1,2)	0	0
4-5	43 (100)	27 (62,8)	13 (30,2)	3 (7,0)	0	0
6-11	25 (100)	16 (64,0)	5 (20,0)	4 (16,0)	0	0
12-23	7 (100)	5 (71,4)	0	1 (14,3)	0	1 (14,3)
24-71	11 (100)	11 (100)	0	0	0	0
72-191	52 (100)	41 (78,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	1 (1,9)	8 (15,4)
Gesamt	220 (100)	172 (78,2)	28 (12,7)	10 (4,6)	1 (0,5)	9 (4,1)

Von 48 geimpften Kindern waren 36 (75%) ausschließlich mit azellulärem Impfstoff geimpft und 12 (25,0%) ausschließlich mit Ganzzellimpfstoff (Tabelle 26). 10 der mit Ganzzellimpfstoff geimpften Kinder waren älter als 6 Jahre.

Tabelle 26: Verwendeter Impfstoff bei hospitalisierten Pertussisfällen 1997-1998

Impfstofftyp	n (%)	Anzahl der Impfungen			
		1	2	3	4
Ganzzellimpfstoff	12 (25,0)	2	1	1	8
Azellulärer Impfstoff	36 (75,0)	26	9	0	1
Gesamt	48 (100)	28	10	1	9

3.3.1.4 Impfstatus der Kontrollen

Von 417 Kontrollen waren 213 (51,1%) mindestens einmal gegen Pertussis geimpft, und 113 Kontrollen (27,1%) hatten einen altersentsprechenden Impfschutz gemäß den Empfehlungen der STIKO [STIKO, 1997; STIKO, 1998; STIKO, 2000]. 261 Kinder (62,6%) hätten mindestens 3 Impfungen erhalten haben können, jedoch hatten nur 120 Kinder (28,8%) die Grundimmunisierung tatsächlich abgeschlossen (Tabelle 27).

Tabelle 27: Impfstatus der Kontrollen

Alter (Monate)	Gesamt n (%)	Anzahl der Impfungen				
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
2-3	156 (100)	130 (83,3)	23 (14,7)	3 (1,9)	0	0
4-5	82 (100)	24 (29,3)	27 (32,9)	26 (31,7)	5 (6,1)	0
6-11	53 (100)	8 (15,1)	3 (5,7)	7 (13,2)	35 (66,0)	0
12-23	12 (100)	3 (25,0)	0	1 (8,3)	6 (50,0)	2 (16,7)
24-71	17 (100)	2 (11,8)	0	0	3 (17,7)	12 (70,6)
72-191	97 (100)	37 (38,1)	2 (2,1)	1 (1,0)	7 (7,2)	50 (51,6)
Gesamt	417 (100)	204 (48,9)	55 (13,2)	38 (9,1)	56 (13,4)	64 (15,4)

142 (66,7%) von 213 geimpften Kontrollen waren ausschließlich mit azellulärem Impfstoff geimpft. 58 Kinder (27,2%) waren nur mit Ganzzellimpfstoff geimpft, hiervon waren nur 2

Kinder jünger als 24 Monate. 6 Kinder (2,8%) hatten eine Kombination aus beiden Impfstoffen erhalten und für 7 Kontrollen (3,3%) war die Art des verwendeten Impfstoffs nicht zu eruieren (Tabelle 28).

Tabelle 28: Verwendeter Impfstoff bei Kontrollen

Impfstofftyp	n (%)	Anzahl der Impfungen			
		1	2	3	4
Ganzzellimpfstoff	58 (27,2)	2	2	8	46
Azellulärer Impfstoff	142 (66,7)	51	36	43	12
Azellulärer + Ganzzellimpfstoff	6 (2,8)	0	0	1	5
Unbekannt	7 (3,3)	2	0	4	1
Gesamt	213 (100)	55	38	56	64

Von den geimpften Kontrollen hatten nur 37,1% die erste Impfung zeitgerecht im dritten Lebensmonat erhalten und nur 8,1% wie empfohlen zu Beginn des dritten Lebensmonats (in der ersten Woche des dritten Lebensmonats). Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ersten Impfung lag bei 100 Tagen (25%-Quartil: 85 Tage; 75%-Quartil: 117 Tage). Entsprechend waren die Folgeimpfungen verzögert. Nur 25,5% der mindestens zweimal geimpften Kinder erhielten die zweite Impfung zeitgerecht im 4. Lebensmonat und nur 3,8% wie empfohlen schon zu Beginn. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der zweiten Impfung lag bei 139 Tagen (25%-Quartil: 121 Tage; 75%-Quartil: 163 Tage). Das bedeutet, dass etwa die Hälfte aller Kontrollen die zweite Impfung erst während des 6. Lebensmonats oder später erhielt. Erst in einem medianen Alter von 187,5 Tagen wurde die Grundimmunisierung abgeschlossen. Nur bei 19,2% der Kontrollen erfolgte dies wie empfohlen während des 5. Lebensmonats und nur bei 1,7% so früh wie möglich gewesen wäre.

3.3.1.5 Univariate Analyse möglicher Confounder

3.3.1.5.1 Nationalität

Im Gegensatz zu den Fallkindern, die zu 9,1% nicht die deutsche Staatsangehörigkeit hatten, waren unter den Kontrollkindern nur 0,7% ausländische Kinder [$p < 0,001$]. Ähnlich signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Nationalität der Eltern (Tabelle 29).

3.3.1.5.2 Sozialvariablen

Die Eltern der Fallkinder verfügten über einen signifikant geringeren schulischen und beruflichen Bildungsstand als die Eltern der Kontrollkinder. 41,6% der Väter und 35,9% der Mütter der Fallkinder hatten keine abgeschlossene Schulausbildung oder einen Hauptschulabschluss. Unter den Kontrolleltern waren dies nur 26,4% der Väter [$p=0,002$] und 13,4% der Mütter [$p<0,001$]. Auch war der Anteil der Falleltern mit einer abgeschlossenen Berufsausbildung sowohl für die Väter [$p=0,004$] als auch die Mütter [$p<0,001$] signifikant geringer (Tabelle 29). Darüber hinaus war eine stationäre Aufnahme wegen Keuchhusten sowohl bei vorliegender Erwerbstätigkeit der Mutter [$p=0,03$] als auch des Vaters [$p=0,037$] signifikant seltener (Tabelle 29). Außerdem zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen einem monatlichen Haushaltseinkommen unter 3.500 DM und einer Hospitalisierung wegen Pertussis, jedoch fehlten hier in 40,8% aller Fragebögen die Angaben (Tabelle 29).

3.3.1.5.3 Haushaltszusammensetzung

Die univariate Analyse zeigte eine Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung wegen Pertussis von der Haushaltszusammensetzung. Das Risiko stieg sowohl mit der Anzahl der Haushaltsmitglieder unter 18 Jahren (OR 1,54; $p<0,001$), der Geschwisteranzahl (OR 1,43; $p<0,001$) und auch der Anzahl älterer Geschwister (OR 1,42; $p<0,001$) signifikant an. Eine ge-ringere Assoziation fand sich mit der Anzahl der Volljährigen (OR 1,30; $p=0,096$) (Tabelle 30).

3.3.1.5.4 Wohnsituation

Das Risiko einer stationären Aufnahme wegen Keuchhusten hängt auch von der Wohnungsgröße ab. Mit zunehmender zur Verfügung stehender Quadratmeterzahl zeigte sich eine signifikante Abnahme des Risikos [$p<0,001$] (Tabelle 30). Auch war der Anteil der Kinder mit einem eigenen Kinderzimmer bei den Fällen (28,0%) deutlich geringer als bei den Kontrollen (54,9%). Schief das Kind entweder mit den Eltern oder Geschwisterkindern in einem Raum, ergab sich somit ein fast vierfach erhöhtes Risiko (OR 3,89; $p<0,001$). Zudem war Rauchen in der Wohnung signifikant mit einer Hospitalisierung wegen Pertussis assoziiert [$p<0,001$] (Tabelle 29).

3.3.1.5.5 Vorerkrankungen des Kindes

Die univariate Analyse zeigte eine signifikante Assoziation von Vorerkrankungen des Kindes oder Frühgeburtlichkeit mit der Hospitalisierung wegen Pertussis. Der Anteil der vor der 34.

Schwangerschaftswoche geborenen Kinder lag bei den Fällen bei 10,0%, bei den Kontrollen nur bei 3,4% [p=0,002]. Das Risiko einer stationären Aufnahme wegen Pertussis war bei sonstigen wesentlichen Vorerkrankungen des Kindes etwa vierfach erhöht (OR 4,41; p<0,001). Insbesondere fanden sich Assoziationen mit Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte, Herzerkrankungen, rezidivierenden Infekten und dem Vorliegen einer Atopie (Tabelle 29).

3.3.1.5.6 Alter der Eltern

Das mittlere und mediane Alter der Eltern von Fällen und Kontrollen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme des Fallkindes zeigte keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 30). Jedoch war der Anteil der Kinder mit einer jungen Mutter (unter 25 Jahren) bei den Fallkindern etwa doppelt so hoch wie bei den Kontrollkindern (10,2 versus 5,1%) [p=0,011] (Tabelle 29).

Tabelle 29: Univariate Analyse potenzieller Confounder (gematcht)

	Fälle		Kontrollen		OR*	95%-KI	p-Wert
	n	%	n	%			
Nationalität des Kindes	220		417				
Nicht deutsch	20	9,1	3	0,7	11,72	[3,42 – 40,20]	<0,001
Deutsch	200	90,9	414	99,3	1		
Nationalität des Vaters	190		399				
Nicht deutsch	25	13,2	11	2,8	6,61	[2,65 – 16,50]	<0,001
Deutsch	165	86,8	388	97,2	1		
Nationalität der Mutter	209		413				
Nicht deutsch	20	9,6	12	2,9	3,70	[1,65 – 8,31]	0,002
Deutsch	189	90,4	401	97,1	1		
Mutter < 25 Jahre	206		413				
Ja	21	10,2	21	5,1	2,55	[1,28 – 5,26]	0,011
Nein	185	89,8	392	94,9	1		

* Odds-Ratio aus der gematchten Analyse

Fortsetzung Tabelle 29: Univariate Analyse potenzieller Confounder (gematcht)

	Fälle		Kontrollen		OR*	95%-KI	p-Wert
	n	%	n	%			
Schulbildung der Mutter	206		410				
Höherer Abschluss	132	64,1	355	86,6	0,28	[0,18 – 0,44]	<0,001
Kein Abschluss /Hauptschule	74	35,9	55	13,4	1		
Schulbildung des Vaters	190		398				
Höherer Abschluss	111	58,4	293	73,6	0,51	[0,33 – 0,78]	0,002
Kein Abschluss /Hauptschule	79	41,6	105	26,4	1		
Berufsausbildung der Mutter	206		404				
Höhere Ausbildung	158	76,7	382	94,6	0,16	[0,09 – 0,30]	<0,001
Un- oder angelernt	48	23,3	22	5,5	1		
Berufsausbildung des Vaters	183		394				
Höhere Ausbildung	161	88,0	378	95,9	0,34	[0,16 – 0,71]	0,004
Un- oder angelernt	22	12,0	16	4,1	1		
Mutter erwerbstätig	211		415				
Ja	59	28,0	135	32,5	0,59	[0,37 – 0,95]	0,030
Nein	152	72,0	280	67,5	1		
Vater erwerbstätig	191		401				
Ja	166	86,9	370	92,3	0,52	[0,28 – 0,96]	0,037
Nein	25	13,1	31	7,7	1		
Haushaltseinkommen	104		273				
< 3.500 DM / Monat	56	53,9	92	33,7	2,81	[1,48 – 5,35]	0,002
≥ 3.500 DM / Monat	48	46,2	181	66,3	1		

* Odds-Ratio aus der gematchten Analyse

Fortsetzung Tabelle 29: Univariate Analyse potenzieller Confounder (gematcht)

	Fälle		Kontrollen		OR*	95%-KI	p-Wert
	n	%	n	%			
Eigenes Kinderzimmer	214		412				
Nein	154	72,0	186	45,2	3,89	[2,48 – 6,10]	<0,001
Ja	60	28,0	226	54,9	1		
Rauchen in der Wohnung	214		417				
Ja	69	32,2	74	17,8	2,24	[1,46 – 3,45]	<0,001
Nein	145	67,8	343	82,3	1		
Vorerkrankungen	220		417				
Ja	77	35,0	50	12,0	4,41	[2,71 – 7,20]	<0,001
Nein	143	65,0	367	88,0	1		
Lungenerkrankung	220		417				
Ja	26	11,8	12	2,9	4,88	[2,15 – 11,11]	<0,001
Nein	194	88,2	405	97,1	1		
Herzerkrankung	220		417				
Ja	6	2,7	1	0,2	10,82	[1,27 – 92,34]	0,030
Nein	214	97,3	416	99,8	1		
Rezidivierende Infekte	220		417				
Ja	12	5,5	3	0,7	9,34	[1,97 – 44,23]	0,005
nein	208	94,6	414	99,3	1		
Atopie	220		417				
Ja	18	8,2	19	4,6	1,88	[0,93 – 3,80]	0,080
Nein	202	91,8	398	95,4	1		
Frühgeburtlichkeit	220		417				
Ja	22	10,0	14	3,4	3,32	[1,54 – 7,15]	0,002
Nein	198	90,0	403	96,6	1		

* Odds-Ratio aus der gematchten Analyse

Tabelle 30: Univariate Analyse (gematcht) stetiger Confounder

	Fälle n=220			Kontrollen n=417			OR*	95%-KI	p-Wert
	n	Median	Mittel	n	Median	Mittel			
	Alter des Kindes (Monate)	220	4	34,1	417	4			
Alter der Mutter † (Jahre)	206	32,5	32,4	413	32,3	32,6	0,995	[0,956 – 1,036]	0,821
Alter des Vaters † (Jahre)	188	35,4	35,9	399	34,5	35,4	1,014	[0,981 – 1,048]	0,413
Wohnfläche pro Kopf (m ²)	207	22	23,8	416	26	28,6	0,951	[0,932 – 0,971]	<0,001
Haushaltsmitglieder ≥ 18 Jahre	211	2	2,1	417	2	2,0	1,302	[0,954 – 1,776]	0,096
Haushaltsmitglieder < 18 Jahre	212	2	2,3	417	2	1,8	1,539	[1,289 – 1,838]	<0,001
Geschwisterzahl	214	1	1,3	417	1	0,9	1,432	[1,211 – 1,694]	<0,001
Anzahl ältere Geschwister	215	1	1,2	417	1	0,7	1,420	[1,195 – 1,688]	<0,001

* Odds-Ratio aus der gematchten Analyse

† Bei Aufnahme des Fallkindes

3.3.1.6 Einflussfaktoren auf die Durchimpfungsrate

Bei der Gruppe der Kontrollen wurden die potenziellen Einflussfaktoren auf die Durchimpfungsrate mittels einer logistischen Regression modelliert. Die Tatsache, ob ein Kind geimpft war oder nicht (unabhängig von der Zahl der Impfungen), stellte die abhängige Variable dar. Als unabhängige Variablen wurden Alter und Geschlecht, Nationalität der Eltern, Schul- und Berufsausbildung der Eltern, Erwerbstätigkeit der Eltern, junges Alter der Mutter, Anzahl der Haushaltsmitglieder über und unter 18 Jahren, Anzahl der Geschwister, Wohnfläche pro Haushaltsmitglied, Rauchen innerhalb der Wohnung, Vorerkrankungen und Frühgeburtlichkeit berücksichtigt (Tabelle 31).

Tabelle 31: Logistische Regression: Einflussfaktoren auf die Durchimpfungsrate

	Referenzgruppe	OR	95%-KI	p-Wert
Vater höherer Schulabschluss	Kein Abschluss / Hauptschule	2,24	[1,29 – 3,90]	0,004
Alter in Monaten	*	1,01	[1,00 – 1,01]	0,015
Mutter höherer Schulabschluss	Kein Abschluss / Hauptschule	0,40	[0,19 – 0,86]	0,018
Wohnfläche pro Kopf (m ²)	*	0,97	[0,95 – 0,99]	0,019
Vater Ausländer	Vater deutsch	0,16	[0,03 – 0,89]	0,036
Vater mit höherer Berufsausbildung	Ungelernt / angelernt	3,56	[1,00 – 12,61]	0,049
Haushaltsmitglieder < 18 Jahre	*	0,46	[0,21 – 1,00]	0,050
Frühgeburtlichkeit	Keine Frühgeburtlichkeit	0,20	[0,04 – 1,08]	0,062
Eigenes Kinderzimmer	Kein eigenes Zimmer	0,67	[0,41 – 1,08]	0,100
Weibliches Geschlecht	Männlich	0,72	[0,46 – 1,12]	0,146
Rauchen in der Wohnung	Nicht in der Wohnung	1,38	[0,74 – 2,59]	0,314
Mutter Ausländerin	Mutter deutsch	2,05	[0,46 – 9,16]	0,345
Anzahl älterer Geschwister	*	1,28	[0,73 – 2,25]	0,390
Haushaltsmitglieder > 18 Jahre	*	1,32	[0,63 – 2,76]	0,468
Geschwisterzahl	*	1,37	[0,57 – 3,25]	0,481
Mutter unter 25 Jahren	Mutter 25 Jahre und älter	0,67	[0,21 – 2,14]	0,496
Mutter erwerbstätig	Nicht erwerbstätig	1,14	[0,65 – 2,01]	0,649
Mutter mit höherer Berufsausbildung	Ungelernt / angelernt	1,16	[0,38 – 3,60]	0,795
Wesentliche Vorerkrankungen	Keine	0,95	[0,46 – 1,97]	0,885
Vater erwerbstätig	Nicht erwerbstätig	0,96	[0,40 – 2,34]	0,930

* stetige Parameter

Die Durchimpfungsrate war signifikant höher in Familien mit höherer Schul- und Berufsausbildung des Vaters, niedrigerer Schulbildung der Mutter und bei deutscher

Staatsangehörigkeit des Vaters. Die Durchimpfungsrate stieg mit dem Alter des Kindes signifikant an. Mit zunehmender Anzahl der Personen unter 18 Jahren im Haushalt und zunehmender Wohnfläche pro Haushaltsmitglied nahm die Wahrscheinlichkeit, geimpft zu sein, jedoch ab. Alle übrigen Faktoren hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Impfung bei den Kontrollen (Tabelle 31).

3.3.1.7 Rohe Analyse der Vakzine-Effektivität

Bei der rohen Analyse ließ sich schon nach der ersten Pertussisimpfung ein gewisser Schutzeffekt von 48,3% gegenüber hospitalisierungspflichtigen Pertussiserkrankungen nachweisen. Nach der zweiten Impfung stieg die Vakzine-Effektivität deutlich auf 82,9% an und lag nach Abschluss der Grundimmunisierung bei 98,7%. Die Effektivität nach der ersten Auffrischimpfung wurde auf 95,9% geschätzt (Tabelle 32).

Tabelle 32: Effektivität der Pertussisimpfung (Rohe Analyse)

Anzahl Impfungen	Fälle n=220		Kontrollen n=417		OR	[95%-KI]	VE *	[95%-KI]
	n	%	n	%				
0	172	78,2	204	48,9	1		0	
1	28	12,7	55	13,2	0,517	[0,297 – 0,900]	48,3	[10,0 – 70,3]
2	10	4,6	38	9,1	0,171	[0,073 – 0,399]	82,9	[60,1 – 92,7]
3	1	0,5	56	13,4	0,013	[0,002 – 0,074]	98,7	[92,6 – 99,8]
4	9	4,1	64	15,4	0,041	[0,013 – 0,131]	95,9	[86,9 – 98,7]

* Vakzine-Effektivität

3.3.1.8 Multivariate Analyse der Vakzine-Effektivität

Alle unabhängigen Variablen, die in der univariaten Analyse bei einem Signifikanzniveau $p < 0,1$ signifikant mit einer Hospitalisierung wegen Pertussis assoziiert waren, wurden in die multi-variate Analyse eingeschlossen. Wegen der kleinen Fallzahlen der einzelnen Vorerkrankungen (rezidivierende Infekte, Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen, Atopie) wurden Vorerkrankungen nur global modelliert.

Tabelle 33: Geschätzte Vakzine-Effektivität mittels konditionaler logistischer Regression
(174 Fälle; 374 Kontrollen)

Variable / Ausprägung	OR	[95%-KI]	VE (%) *	[95%-KI]	p-Wert
Anzahl der Impfungen					
0	1		0		
1	0,912	[0,354 – 2,350]	8,8	[-135,0 – 64,6]	0,850
2	0,217	[0,058 – 0,818]	78,3	[18,2 – 94,2]	0,024
3	0,034	[0,004 – 0,310]	96,6	[69,0 – 99,6]	0,003
4	0,048	[0,009 – 0,239]	95,2	[76,1 – 99,1]	<0,001
Variablen im Modell nach Rückwärtsselektion:					
Vorerkrankungen					
Ja	4,12	[1,85 – 9,18]			0,001
Nein	1				
Eigenes Kinderzimmer					
Nein	3,25	[1,63 – 6,48]			0,001
Ja	1				
Haushaltsmitglieder ≥ 18 Jahre					
	2,15	[1,15 – 4,02]			0,016
Nationalität des Vaters					
Andere	4,22	[1,26 – 14,15]			0,020
Deutsch	1				
Schulbildung der Mutter					
Höherer Abschluss	0,43	[0,20 – 0,89]			0,024
Kein Abschluss /Hauptschule	1				
Haushaltsmitglieder < 18 Jahre					
	1,38	[1,03 – 1,84]			0,029
Vater erwerbstätig					
Ja	0,43	[0,16 – 1,15]			0,093
Nein	1				

* Vakzine-Effektivität

Da Angaben zum Haushaltseinkommen in etwa 40% aller Fragebögen und in mehr als 50% bezogen auf die Fallkinder fehlten, wurde dieser Faktor in der multivariaten Analyse ebenfalls nicht berücksichtigt.

Im Gegensatz zur rohen Analyse war ein signifikanter Schutzeffekt erst nach der zweiten Impfung nachweisbar. Dagegen bestätigten die Punktschätzungen der Vakzine-Effektivität von 2 bis 4 Impfungen die Ergebnisse der univariaten Analyse. Bereits nach der zweiten Impfung betrug die Vakzine-Effektivität nahezu 80% und stieg nach der dritten Impfung auf 96,6% an (Tabelle 33).

Die Analyse deutet darüber hinaus auf eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung mit Pertussis bei Vorerkrankungen in der Anamnese, fehlendem eigenen Schlafraum des Kindes, geringerer Schulbildung der Mutter, einer nicht-deutschen Staatsangehörigkeit des Vaters und Erwerbslosigkeit des Vaters. Darüber hinaus stieg die Wahrscheinlichkeit mit zunehmender Anzahl von Haushaltsmitgliedern unter sowie über 18 Jahren an (Tabelle 33).

Für die übrigen potenziellen Confounder wurde in der multivariaten Analyse keine signifikante Assoziation mit Hospitalisierungen wegen Pertussis gefunden. Die im Rahmen des Rückwärts-selektionsverfahrens ausgeschlossenen Variablen sind in der Reihenfolge ihres Ausschlusses in der Tabelle 34 aufgeführt.

Tabelle 34: Im Rückwärtsselektionsverfahren ausgeschlossene Variablen

Variable / Ausprägung	OR	[95%-KI]	p-Wert
Nationalität der Mutter			
Nicht deutsch	0,99	[0,13 – 7,75]	0,995
Deutsch	1		
Anzahl ältere Geschwister	0,99	[0,46 – 2,11]	0,977
Mutter erwerbstätig			
Ja	1,03	[0,45 – 2,34]	0,942
Nein	1		
Mutter < 25 Jahre			
Ja	0,92	[0,21 – 4,08]	0,915
Nein	1		

Fortsetzung Tabelle 34: Im Rückwärtsselektionsverfahren ausgeschlossene Variablen

Variable / Ausprägung	OR	[95%-KI]	p-Wert
Berufsausbildung Mutter			
Höhere Ausbildung	0,86	[0,29 – 2,54]	0,787
Un- oder angelernt	1		
Rauchen in der Wohnung			
Ja	0,86	[0,38 – 1,93]	0,710
Nein	1		
Frühgeburtlichkeit			
Ja	0,70	[0,12 – 4,04]	0,686
Nein	1		
Berufsausbildung Vater			
Höhere Ausbildung	1,70	[0,45 – 6,42]	0,431
Un- oder angelernt	1		
Schulbildung des Vaters			
Höherer Abschluss	0,69	[0,34 – 1,40]	0,300
Kein Abschluss /Hauptschule	1		
Wohnfläche pro Kopf (m ²)	0,98	[0,95 – 1,01]	0,206
Nationalität des Kindes			
Nicht deutsch	0,19	[0,02 – 2,03]	0,170
Deutsch	1		
Geschwisterzahl	0,44	[0,16 – 1,22]	0,115

3.3.1.9 Vakzine-Effektivität verschiedener Impfstoffe

Für die Analyse der Effektivität der verschiedenen Impfstoffe (azelluläre Impfstoffe, Ganzzellimpfstoffe) wurden nur diejenigen unabhängigen Variablen berücksichtigt, die in der multivariaten Analyse der Effektivität aller Pertussisimpfstoffe einen signifikanten Einfluss gezeigt hatten (siehe 3.3.1.8). Für keinen der beiden Impfstoffe war ein Schutzeffekt schon nach der ersten Impfung nachweisbar. Für azelluläre Impfstoffe (151 Fälle; 317 Kontrollen) betrug die geschätzte Effektivität nach 2 Impfungen 80,8% [95%-KI: 28,9% - 94,8%]. Nach der Boosterimpfung betrug die Effektivität 93,6% [95%-KI: 26,9% - 99,4%]. Kein hospitalisiertes Kind mit Pertussis war zum Zeitpunkt der Hospitalisierung genau dreimal mit

azellulärem Impfstoff geimpft verglichen mit 43 der Kontrollkinder. Der Punktschätzer der Effektivität einer dreimaligen Impfung mit azellulärem Impfstoff betrug somit 100%. Das Verfahren der konditionalen logistischen Regression erlaubt jedoch in dieser Situation keine Intervallschätzung.

Für Ganzzellimpfstoffe (115 Fälle; 218 Kontrollen) ergaben sich Punktschätzer von 83,4% nach der 2. Impfung und 91,2% nach der 3. Impfung, wobei der Schutzeffekt auf Grund der kleinen Fallzahlen jedoch nicht signifikant war. Nach der vierten Impfung betrug die geschätzte Vakzine-Effektivität von Ganzzellimpfstoffen 94,1% [95%-KI: 56,1% - 99,2%].

3.3.1.10 Durch zeitgerechte Immunisierung zu vermeidende Hospitalisierungen

Von 754 während des Beobachtungszeitraums 1997-1998 stationär aufgenommenen Pertussis-fällen lagen bei 691 Angaben zum Impfstatus vor (siehe 3.1.1.8). 580 Kinder waren nicht gegen Pertussis geimpft, 63 Kinder einmal, 22 zweimal, 11 dreimal und 15 Kinder viermal. Entsprechend den Empfehlungen der STIKO hätten jedoch 95 Kinder einmal geimpft sein müssen, 80 Kinder zweimal, 177 Kinder dreimal und 184 Kinder viermal. Unter Zugrunde-legung der gewonnenen Schätzungen der Effektivität der gebräuchlichen Pertussisimpfstoffe (siehe 3.3.1.8) hätten etwa 369 von 691 Hospitalisierungen (53,4%) durch eine altersgerechte Impfung vermieden werden können. Selbst unter der Annahme der unteren Konfidenzschranken für die Schätzung der Effektivität hätten immer noch etwa 254 stationäre Behandlungen (36,7%) verhindert werden können.

3.3.2 Effektivität der Impfung gegenüber hospitalisierten Pertussiskomplikationen

3.3.2.1 Studienkollektiv

In den Jahren 1997 bis 2000 wurden insgesamt 462 hospitalisierte Pertussisfälle mit Komplikationen gemeldet, für die ein Klinikfragebogen vorliegt und die die Faldefinition erfüllen. Davon waren 300 Kinder (64,9%) mindestens zwei Monate alt und somit im impffähigen Alter nach den Empfehlungen der STIKO [STIKO, 1997; STIKO, 1998; STIKO, 2000].

Der Elternfragebogen wurde in 277 dieser Fälle (92,3%) von den Kliniken an die Eltern weitergeleitet. Dieser wurde für 140 Fälle ausgefüllt und zurückgesendet, entsprechend einem

Rücklauf von 50,5%. Bezogen auf alle 300 Fälle im impffähigen Alter lag die Teilnahmequote der Eltern bei 46,7%.

Für 140 Fallkinder wurden insgesamt 840 Kontrolleltern über die zuständigen Einwohnermeldeämter angeschrieben. Ausgefüllte Fragebögen wurden für 261 Kontrollen (31,1%), die den Matching-Kriterien entsprachen, zurückgesendet. Keines der Kinder war in der Vorgeschichte wegen Keuchhusten hospitalisiert. 15 Kontrollkinder mussten von der Analyse ausgeschlossen werden, da keine Angaben zum Impfstatus erhältlich waren. Somit standen 246 Kontrollen für die weiteren Berechnungen zur Verfügung.

Insgesamt wurde für 133 von 140 Fallkindern (95%) mindestens eine valide Kontrolle gefunden. Für 62 Fallkinder (44,3%) gab es eine Kontrolle, für 41 Fälle (29,3%) zwei Kontrollen, für 20 Fälle (14,3%) drei Kontrollen, für 8 Fälle (5,7%) vier Kontrollen und für 2 Fälle (1,4%) fünf Kontrollen (1,4%). Im Mittel standen 1,76 Kontrollen pro Fallkind zur Verfügung.

3.3.2.2 Non-Responder-Analyse

Verglichen wurden alle 140 Fälle, in denen der Elternfragebogen zurückgesendet wurde (Responder), mit den 160 Fällen ohne vorliegenden Elternfragebogen (Non-Responder).

Unter den Non-Respondern war der Anteil von ausländischen Kindern mit 25,5% signifikant höher als unter den Respondern mit 12,9% [$p=0,006$]. Nach Berücksichtigung der Angaben der Klinik zum Impfstatus der Kinder waren Kinder mit vorliegendem Elternfragebogen tendenziell häufiger geimpft (20,2%) als Kinder ohne beantworteten Elternfragebogen (13,9%), allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant [$p=0,23$]. Der Anteil der altersentsprechend geimpften Kinder war ebenfalls bei Respondern mit 8,5% tendenziell höher als bei Non-Respondern mit 2,8% [$p=0,07$]. Daten zum Impfstatus von Seiten der Klinik lagen nur für die ersten beiden

Jahre vor. Dabei waren Kinder von Respondern (Mittelwert: 33,9 Monate; Median: 4 Monate) eher jünger als Kinder von Non-Respondern (Mittelwert: 40,3 Monate; Median: 8 Monate) [$p=0,01$]. Die stationäre Verweildauer (16,8 Tage bei Respondern, 17,1 Tage bei Non-Respondern) war nicht signifikant unterschiedlich [$p=0,92$].

3.3.2.3 Impfstatus der Fälle

Von den 133 Kindern, die wegen Pertussiskomplikationen zwischen 1997 und 2000 hospitalisiert wurden, waren 84,2% nicht geimpft, 8,3% weniger als möglich und nur 7,5% entsprechend den Empfehlungen der STIKO [STIKO, 1997; STIKO, 1998; STIKO, 2000]. 67,7% der Kinder (90 von 133) waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme alt genug, mindestens zweimal geimpft zu sein. Jedoch hatten nur 9 Kinder (6,8%) zwei und mehr Impfungen erhalten. 70 Kinder (52,6%) waren alt genug, die Grundimmunisierung mit den ersten 3 Impfungen abgeschlossen zu haben, aber nur 4 Fälle (3,0%) waren mindestens dreimal geimpft. Kein hospitalisierungspflichtiger Pertussisfall mit Komplikationen trat nach genau 3 Impfungen auf (Tabelle 35).

Tabelle 35: Impfstatus der Fälle

Alter (Monate)	Gesamt n (%)	Anzahl der Impfungen				
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
2-3	63 (100)	55 (87,3)	6 (9,5)	2 (3,2)	0	0
4-5	16 (100)	12 (75,0)	3 (18,8)	1 (6,3)	0	0
6-11	12 (100)	8 (66,7)	2 (16,7)	2 (16,7)	0	0
12-23	6 (100)	5 (83,3)	0	0	0	1 (16,7)
24-71	6 (100)	6 (100)	0	0	0	0
72-191	30 (100)	26 (86,7)	1 (3,3)	0	0	3 (10,0)
Gesamt	133 (100)	122 (84,2)	12 (9,0)	5 (3,8)	0	4 (3,0)

Insgesamt hatten 21 Kinder mindestens eine Impfung erhalten, bei 2 Kindern (9,5%) war die Art des verwendeten Impfstoffs unbekannt. 17 (89,5%) von 19 Kindern mit Angaben zur verwendeten Vakzine waren ausschließlich mit azellulärem Impfstoff geimpft, 2 Kinder (10,5%) nur mit Ganzzellimpfstoff. Beide mit Ganzzellimpfstoff geimpften Kinder waren älter als 6 Jahre. Von den 4 Kindern, die bereits die erste Auffrischimpfung erhalten hatten, war ein Kind mit Ganzzell- und eins mit azellulärem Impfstoff geimpft, bei 2 Kindern war die Vakzine unbekannt (Tabelle 36).

Tabelle 36: Impfstoffe bei hospitalisierten Pertussisfällen mit Komplikationen 1997-2000

Impfstofftyp	n (%)	Anzahl der Impfungen			
		1	2	3	4
Ganzzellimpfstoff	2 (9,5)	1	0	0	1
Azellulärer Impfstoff	17 (61,0)	11	5	0	1
Unbekannt	2 (9,5)	0	0	0	2
Gesamt	21 (100)	12	5	0	4

3.3.2.4 Impfstatus der Kontrollen

Insgesamt hatten 124 (50,4%) von 246 Kontrollkindern zum Zeitpunkt der Aufnahme des Fallkindes noch keine Impfung erhalten. 57 Kinder (23,2%) hatten weniger Impfungen erhalten als möglich gewesen wäre und 65 (26,4%) der Kontrollen waren entsprechend den Empfehlungen der STIKO [STIKO, 1997; STIKO, 1998; STIKO, 2000] geimpft. 168 Kontrollkinder (68,3%) hätten bis zu diesem Zeitpunkt 2 oder mehr Impfungen erhalten können; 93 Kinder (37,8%) waren mindestens zweimal geimpft. Die Grundimmunisierung (3 Impfungen) hätte bei 137 Kindern (55,7%) abgeschlossen sein können, jedoch war dies auch bei den Kontrollkindern nur für 69 Kinder (28,0%) der Fall (Tabelle 37).

Tabelle 37: Impfstatus der Kontrollen

Alter (Monate)	Gesamt n (%)	Anzahl der Impfungen				
		0 n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)
2-3	109 (100)	91 (83,5)	17 (15,6)	1 (0,9)	0	0
4-5	35 (100)	5 (14,3)	9 (25,7)	18 (51,4)	3 (8,6)	0
6-11	26 (100)	5 (19,2)	1 (3,9)	3 (11,5)	17 (65,4)	0
12-23	13 (100)	3 (23,1)	0	1 (7,7)	5 (38,5)	4 (30,8)
24-71	12 (100)	1 (8,3)	1 (8,3)	0	2 (16,7)	8 (66,7)
72-191	51 (100)	19 (37,3)	1 (2,0)	1 (2,0)	4 (7,8)	26 (51,0)
Gesamt	246 (100)	124 (50,4)	29 (11,8)	24 (9,8)	31 (12,6)	38 (15,5)

Tabelle 38: Verwendeter Impfstoff bei den Kontrollen

Impfstofftyp	n (%)	Anzahl der Impfungen			
		1	2	3	4
Ganzzellimpfstoff	24 (19,7)	0	1	4	19
Azellulärer Impfstoff	84 (68,9)	28	21	22	13
Azellulärer + Ganzzellimpfstoff	2 (1,6)	0	0	1	1
Unbekannt	12 (9,8)	1	2	4	5
Gesamt	122 (100)	29	24	31	38

Insgesamt hatten 122 Kontrollkinder mindestens eine Impfung erhalten. Für 12 (9,8%) dieser Kinder waren keine Angaben zum verwendeten Impfstoff vorhanden. Von den übrigen 110 Kindern waren 84 (76,4%) nur mit azellulärem, 24 (21,8%) nur mit Ganzzellimpfstoff und 2 Kinder (1,8%) mit einer Kombination aus beiden Impfstoffen geimpft (Tabelle 38). Alle 22 Kinder, die ausschließlich mit Ganzzellimpfstoff geimpft waren, waren älter als 6 Jahre. Für die Kontrollkinder wurde zusätzlich die Zeitgerechtigkeit der Impfungen untersucht. Nur 46 (38,7%) der mindestens einmal geimpften Kinder wurden zeitgerecht noch während des 3. Lebensmonats geimpft und nur 8 Kinder (6,7%) so früh wie möglich zu Beginn des 3. Lebensmonats (in der ersten Woche des dritten Lebensmonats), wie von der STIKO empfohlen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der ersten Impfung lag bei 100 Tagen. Entsprechend zeigte sich bei den weiteren Impfungen eine zunehmende Verzögerung. So fand die zweite Impfung nur in 24 Fällen (26,4%) noch während des 4. Lebensmonats statt und nur bei 4 Kindern (4,4%) so früh wie möglich gewesen wäre. Nur 20,3% der mindestens dreimal geimpften Kinder hatten die Grundimmunisierung zeitgerecht abgeschlossen. Das mediane Alter zum Zeitpunkt der dritten Impfung lag bei 182 Tage. Demnach hatte etwa die Hälfte der Kontrollkinder die Grundimmunisierung erst in einem Alter von über einem halben Jahr abgeschlossen.

3.3.2.5 Univariate Analyse möglicher Confounder

3.3.2.5.1 Nationalität

Im Gegensatz zu den Fallkindern, die in 12,8% der Fälle nicht die deutsche Staatsangehörigkeit hatten, waren unter den Kontrollkindern lediglich 0,4% ausländische

Kinder [$p < 0,001$]. Ebenfalls signifikante Unterschiede zeigten sich hinsichtlich der Verteilung der Nationalität der Eltern (Tabelle 39).

3.3.2.5.2 Sozialvariablen

Die Eltern der Fallkinder verfügten über einen signifikant geringeren schulischen und beruflichen Bildungsstand als die Eltern der Kontrollkinder. 37,7% der Väter und 36,7% der Mütter der Fallkinder hatten einen Hauptschulabschluss oder keine abgeschlossene Schulausbildung. Unter den Kontrolleltern waren dies nur 23,8% der Väter [$p = 0,019$] und 12,0% der Mütter [$p < 0,001$]. Auch war der Anteil der Falleltern mit einer abgeschlossenen Berufsausbildung sowohl für die Väter [$p < 0,001$] als auch die Mütter [$p < 0,001$] signifikant geringer (Tabelle 39). Darüber hinaus war eine stationäre Aufnahme wegen Keuchhustenkomplikationen bei vorliegender Erwerbstätigkeit der Mutter signifikant seltener [$p = 0,01$]. Zwar war der Anteil der erwerbstätigen Väter bei den Kontrollfamilien höher (92,0% gegen 86,1%), dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant [$p = 0,068$] (Tabelle 39). Ein niedrigeres Haushaltseinkommen war signifikant mit einer Hospitalisierung wegen Pertussiskomplikationen assoziiert [$p = 0,02$], jedoch fehlten hierzu in 41,2% aller Fragebögen und sogar für 50,4% der Fallfamilien die Angaben.

3.3.2.5.3 Haushaltszusammensetzung

Die univariate Analyse zeigt eine Abhängigkeit der Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung wegen Pertussiskomplikationen von der Haushaltszusammensetzung. Das Risiko stieg sowohl mit der Anzahl der Haushaltsmitglieder unter 18 Jahren (OR 1,86; $p < 0,001$) als auch der der Volljährigen (OR 1,45; $p = 0,045$), der Geschwisteranzahl (OR 1,81; $p < 0,001$) und auch der Anzahl älterer Geschwister (OR 1,73; $p < 0,001$) signifikant an (Tabelle 40).

3.3.2.5.4 Wohnsituation

Das Risiko einer stationären Aufnahme mit Keuchhustenkomplikationen hing auch von der Wohnungsgröße ab und nahm mit zunehmender Quadratmeterzahl pro Kopf signifikant ab [$p < 0,001$] (Tabelle 40). Auch war der Anteil der Kinder mit einem eigenen Kinderzimmer bei den Fällen (22,0%) deutlich geringer als bei den Kontrollen (52,7%) [$p < 0,001$]. Zudem war Rauchen in der Wohnung signifikant mit einer Hospitalisierung wegen Pertussis assoziiert [$p < 0,001$] (Tabelle 39).

3.3.2.5.5 Vorerkrankungen des Kindes

Die univariate Analyse zeigte eine signifikante Assoziation von Vorerkrankungen des Kindes oder einer Frühgeburtlichkeit mit der Hospitalisierung wegen Pertussiskomplikationen. Der Anteil der vor der 34. Schwangerschaftswoche geborenen Kinder lag bei den Fällen bei 14,5%, bei den Kontrollen nur bei 2,5% [$p < 0,001$]. Das Risiko einer stationären Aufnahme wegen Pertussiskomplikationen war bei wesentlichen Vorerkrankungen des Kindes etwa dreifach erhöht (OR 3,16; $p < 0,001$). Signifikante Assoziationen mit speziellen Vorerkrankungen wie Lungenerkrankungen in der Vorgeschichte, Herzerkrankungen, rezidivierenden Infekten und dem Vorliegen einer Atopie fanden sich jedoch nicht (Tabelle 39).

3.3.2.5.6 Alter der Eltern

Das mittlere und mediane Alter der Eltern von Fällen und Kontrollen zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme des Fallkindes zeigte keine wesentlichen Unterschiede (Tabelle 40). Jedoch war der Anteil der Kinder mit einer jungen Mutter (unter 25 Jahren) bei den Fallkindern signifikant höher (15,2% versus 5,3%) [$p = 0,004$] (Tabelle 39).

Tabelle 39: Univariate Analyse potenzieller Confounder (gematcht)

	Fälle		Kontrollen		OR*	95%-KI	p-Wert
	n	%	n	%			
Nationalität des Kindes	133		246				
Nicht deutsch	17	12,8	1	0,4	36,43	[4,80 – 276,64]	<0,001
Deutsch	116	87,2	245	99,6	1		
Nationalität des Vaters	114		237				
Nicht deutsch	19	16,7	9	3,8	7,26	[2,40 – 21,97]	<0,001
Deutsch	95	83,3	228	96,2	1		
Nationalität der Mutter	127		245				
Nicht deutsch	18	14,2	8	3,3	6,26	[2,44 – 16,08]	<0,001
Deutsch	109	85,8	237	96,7	1		
Mutter < 25 Jahre	125		244				
Ja	19	15,2	13	5,3	3,74	[1,52 – 9,24]	0,004
Nein	106	84,8	231	94,7	1		

* Odds-Ratio aus der gematchten Analyse

Fortsetzung Tabelle 39: Univariate Analyse potenzieller Confounder (gematcht)

	Fälle		Kontrollen		OR*	95%-KI	p-Wert
	n	%	n	%			
Schulbildung der Mutter	128		241				
Höherer Abschluss	81	63,3	212	88,0	0,22	[0,12 – 0,41]	<0,001
Kein Abschluss /Hauptschule	47	36,7	29	12,0	1		
Schulbildung des Vaters	114		235				
Höherer Abschluss	71	62,3	179	76,2	0,52	[0,30 – 0,90]	0,019
Kein Abschluss /Hauptschule	43	37,7	56	23,8	1		
Berufsausbildung der Mutter	124		242				
Höhere Ausbildung	89	71,8	234	96,7	0,09	[0,04 – 0,22]	<0,001
Un- oder angelernt	35	28,2	8	3,3	1		
Berufsausbildung des Vaters	111		230				
Höhere Ausbildung	94	84,7	224	97,4	0,12	[0,04 – 0,37]	<0,001
Un- oder angelernt	17	15,3	6	2,6	1		
Mutter erwerbstätig	130		245				
Ja	33	25,4	83	33,9	0,46	[0,25 – 0,85]	0,012
Nein	97	74,6	162	66,1	1		
Vater erwerbstätig	115		237				
Ja	99	86,1	218	92,0	0,47	[0,21 – 1,06]	0,068
Nein	16	13,9	19	8,0	1		
Haushaltseinkommen							
< 3.500 DM / Monat	40	60,6	53	33,8	2,42	[1,15 – 5,10]	0,020
≥ 3.500 DM / Monat	26	39,4	104	66,2	1		

* Odds-Ratio aus der gematchten Analyse

Fortsetzung Tabelle 39: Univariate Analyse potenzieller Confounder (gematcht)

	Fälle		Kontrollen		OR*	95%-KI	p-Wert
	n	%	n	%			
Eigenes Kinderzimmer	132		243				
Nein	103	78,0	115	47,3	5,10	[2,74 – 9,47]	<0,001
Ja	29	22,0	128	52,7	1		
Rauchen in der Wohnung	132		246				
Ja	43	32,6	36	14,6	3,02	[1,73 – 5,26]	<0,001
Nein	89	67,4	210	85,4	1		
Vorerkrankungen	133		246				
Ja	45	33,8	36	14,6	3,16	[1,75 – 5,72]	<0,001
Nein	88	66,2	210	85,4	1		
Lungenerkrankung	133		246				
Ja	11	8,3	9	3,7	2,06	[0,74 – 5,69]	0,166
Nein	122	91,7	237	96,3	1		
Herzerkrankung	133		246				
Ja	3	2,3	0	0	-		
Nein	130	97,7	246	100			
Rezidivierende Infekte	133		246				
Ja	4	3,0	1	0,4	8,07	[0,84 – 77,54]	0,070
Nein	129	97,0	245	99,6	1		
Atopie	133		246				
Ja	8	6,0	14	5,7	0,80	[0,29 – 2,25]	0,675
Nein	125	94,0	232	94,3	1		
Frühgeburtlichkeit	131		243				
Ja	19	14,5	6	2,5	10,10	[2,93 – 34,84]	<0,001
Nein	112	85,5	237	97,5	1		

* Odds-Ratio aus der gematchten Analyse

Tabelle 40: Univariate Analyse (gematcht) stetiger Confounder

	Fälle n=133			Kontrollen n=246			OR*	95%-KI	p-Wert
	n	Median	Mittel	n	Median	Mittel			
	Alter des Kindes (Monate)	133	4	32,6	246	4			
Alter der Mutter † (Jahre)	125	32,2	31,8	244	31,6	32,3	0,971	[0,925 – 1,020]	0,247
Alter des Vaters † (Jahre)	113	34,7	35,0	236	34,4	35,3	0,989	[0,947 – 1,033]	0,613
Wohnfläche pro Kopf (m ²)	126	20,7	22,1	246	27,3	29,1	0,915	[0,886 – 0,945]	<0,001
Haushaltsmitglieder ≥ 18 Jahre	130	2	2,2	246	2	2,0	1,454	[1,008 – 2,099]	0,045
Haushaltsmitglieder < 18 Jahre	130	2	2,4	246	2	1,8	1,862	[1,452 – 2,385]	<0,001
Geschwisterzahl	131	1	1,5	246	1	0,8	1,811	[1,416 – 2,315]	<0,001
Anzahl ältere Geschwister	132	1	1,3	246	1	0,7	1,733	[1,362 – 2,205]	<0,001

* Odds-Ratio aus der gematchten Analyse

† Bei Aufnahme des Fallkindes

3.3.2.6 Rohe Analyse der Vakzine-Effektivität

Die univariate Analyse der Effektivität der Pertussisimpfung in bezug auf hospitalisierungspflichtige Pertussiskomplikationen zeigt einen signifikanten Schutzeffekt von 75,7% erst nach der zweiten Impfung. Die Impfeffektivität steigt nach weiteren Impfungen auf über 90% an. Da keines der erkrankten Kinder im Gegensatz zu 31 (12,6%) der Kontrollkinder zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme genau dreimal geimpft war, ergibt sich eine Punktschätzung für die Wirksamkeit von 3 Impfungen von 100%. Eine Intervallschätzung im Rahmen der gematchten Analyse ist mittels der konditionalen logistischen Regression für diesen Fall methodisch bedingt nicht möglich (Tabelle 41).

Tabelle 41: Effektivität der Pertussisimpfung in bezug auf Komplikationen (Rohe Analyse)

Anzahl Impfungen	Fälle n=220		Kontrollen n=417		OR	[95%-KI]	VE *	[95%-KI]
	n	%	n	%				
0	122	84,2	124	50,4	1		0	
1	12	9,0	29	11,8	0,524	[0,222 – 1,237]	47,6	[-23,7 – 77,8]
2	5	3,8	24	9,8	0,243	[0,078 – 0,757]	75,7	[60,1 – 92,7]
3	0	0	31	12,6	0,000	†	100	†
4	4	3,0	38	15,5	0,031	[0,004 – 0,233]	96,9	[76,7 – 99,6]

* Vakzine-Effektivität

† mittels konditionaler logistischer Regression keine valide Intervallschätzung möglich

3.3.2.7 Multivariate Analyse der Vakzine-Effektivität

Wegen der deutlich geringeren Fallzahl wurden nur diejenigen Einflussgrößen für die Berechnung berücksichtigt, die in der multivariaten Analyse der Vakzine-Effektivität bezüglich aller hospitalisierter Pertussisfälle aus 1997-1998 einen signifikanten Einfluss hatten (siehe 3.3.1.8, Tabelle 33).

Wie in der univariaten Analyse war ein signifikanter Schutzeffekt erst ab der zweiten Pertussisimpfung messbar. Die geschätzte Effektivität nach 2 Impfungen lag bei 81,8% und stieg nach weiteren Impfungen auf über 90% an. Wie für die univariate Analyse war auch für die multivariate Analyse keine valide Intervallschätzung für die Effektivität von 3 Impfungen möglich, da keines der erkrankten Kinder zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme genau dreimal geimpft war (Tabelle 42).

Die Wahrscheinlichkeit einer Hospitalisierung mit Pertussiskomplikationen war mit der Anzahl der Haushaltsmitglieder unter 18 Jahren positiv assoziiert. Zudem war die Wahrscheinlichkeit signifikant niedriger bei höherer Schulbildung der Mutter und wenn dem Kind ein eigenes Schlafzimmer zur Verfügung stand.

Tabelle 42: Geschätzte Vakzine-Effektivität mittels konditionaler logistischer Regression
(110 Fälle; 230 Kontrollen)

Variable / Ausprägung	OR	[95%-KI]	VE *	[95%-KI]	p-Wert
			%		
Anzahl der Impfungen					
0	1		0		
1	0,643	[0,160 – 2,580]	35,7	[-158,0 – 84,0]	0,533
2	0,182	[0,035 – 0,935]	81,8	[6,5 – 96,5]	0,041
3	0,000	*	100	*	0,992
4	0,046	[0,004 – 0,472]	95,4	[52,8 – 99,6]	0,010
Sonstige Einflussgrößen:					
Haushaltsmitglieder < 18 Jahre	1,77	[1,20 – 2,61]			0,004
Schulbildung der Mutter					
Höherer Abschluss	0,27	[0,09 – 0,79]			0,017
Kein Abschluss /Hauptschule	1				
Eigenes Kinderzimmer					
Nein	2,82	[1,11 – 7,17]			0,029
Ja	1				
Nationalität des Vaters					
Andere	3,77	[0,92 – 15,35]			0,065
Deutsch	1				
Haushaltsmitglieder ≥ 18 Jahre	1,89	[0,91 – 3,91]			0,088
Vorerkrankungen					
Ja	1,96	[0,70 – 5,48]			0,198
Nein	1				
Vater erwerbstätig					
Ja	0,59	[0,15 – 2,43]			0,468
Nein	1				

* Vakzine-Effektivität

4 Diskussion

4.1 Epidemiologie hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen bei Kindern unter 16 Jahren in Deutschland

4.1.1 Vollständigkeit und Validität der Datenerfassung

Im Rahmen dieser Studie wurden bundesweit alle hospitalisierungspflichtigen Pertussiserkrankungen bei Kindern unter 16 Jahren über einen Zeitraum von 2 Jahren erfasst, die in pädiatrischen Abteilungen behandelt wurden. Für Verläufe mit definierten Komplikationen liegen Daten über einen Zeitraum von vier Jahren vor. Da in Deutschland die stationäre Betreuung insbesondere von Kindern unter 14 Jahren fast ausschließlich in pädiatrischen Abteilungen erfolgt und ältere Kinder nur einen sehr kleinen Anteil der Fälle ausmachen, ist von einer fast vollständigen Erfassung der Fälle durch Konzentration auf die Kinderkliniken auszugehen.

Die Erfassung der hospitalisierten Pertussisfälle erfolgte mit dem klinikbasierten aktiven Surveillance-System für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland ESPED unter Verwendung von standardisierten Dokumentationsinstrumenten. Durch einen zeitnahen monatlichen Abfragerhythmus konnte ein sogenannter Recall-Bias reduziert werden.

Dennoch ist auch bei Nutzung eines aktiven Surveillance-Systems nicht von einer 100%igen Meldevollständigkeit auszugehen. In vergleichbaren Studien unter Nutzung von ESPED wurde die Erfassungsquote mittels des Capture-Recapture-Verfahrens auf etwa 50-80% geschätzt [Hook & Regal, 1995; Kries, Heinrich, Böhm, Windfuhr & Helwig, 1997; Giani et al., 1999; Rosenbauer, Herzig, Kries, Neu & Giani, 1999]. Demzufolge wird die Inzidenz schwerer Keuchhustenerkrankungen auch in dieser Studie unterschätzt. Im Vergleich zu Inzidenzschätzungen, die in anderen Ländern zumeist auf Meldedaten beruhen, sind die hier gewonnenen Schätzungen jedoch ungleich präziser, da ein aktives Surveillance-System genutzt werden konnte [Halperin, Bortolussi, MacLean & Chrisholm, 1989; Sutter & Cochi, 1992].

Wird ein Teil der Keuchhustenfälle jedoch nicht diagnostiziert, so wird auch eine auf den durch ESPED erhobenen Daten basierende Inzidenzschätzung die 'wahre' Häufigkeit von hospitalisierungspflichtigen Pertussiserkrankungen etwas unterschätzen. Da aber alle international publizierten, populationsbezogenen Daten auf Fallmeldungen der Routineversorgung basieren, sind diese mit dem gleichen prinzipiell nicht vermeidbaren

Fehler behaftet. Somit bleibt die Validität von regionalen und zeitlichen Vergleichen der Inzidenz gewahrt.

Mit dieser Studie wurden nur hospitalisierungspflichtige Pertussisfälle erfasst. Bei fehlender Kenntnis der aktuellen Hospitalisierungsrate von Pertussis in Deutschland sind Schätzungen zur allgemeinen Pertussisinzidenz nicht möglich. Da jedoch davon ausgegangen werden kann, dass komplikative Verläufe in aller Regel eine Hospitalisierung erforderlich machen, sind die Inzidenzschätzungen in bezug auf Verläufe mit definierten Komplikationen als valide Schätzungen anzusehen. Zudem dürften die beobachteten zeitlichen Trends die Inzidenztrends von Pertussis allgemein widerspiegeln.

In dieser Untersuchung wurde eine relativ sensitive Falldefinition genutzt, verglichen mit der von der WHO für die Bestimmung der Vakzine-Effektivität vorgeschlagenen Pertussis-Falldefinition [World Health Organization, 1991]. Die Pertussis-Falldefinition der Weltgesundheitsorganisation basiert neben einer labormedizinischen Diagnosesicherung auf dem Vorhandensein von mindestens 21 Tagen typischem, paroxysmalem Husten. Da in einer landesweiten Feldstudie nicht von einer standardisierten Anwendung bestimmter Diagnoseverfahren ausgegangen werden kann, war diese Falldefinition für die geplante Untersuchung nicht geeignet. Zudem wird die Hustendauer hier systematisch unterschätzt, da die Symptomatik nach der Entlassung nicht eingerechnet werden konnte. Bei Nutzung der WHO-Falldefinition wäre die Inzidenz hospitalisierter Pertussisverläufe also deutlich unterschätzt und nur die schwersten Fälle eingeschlossen worden. Die hier genutzte Falldefinition basiert vor allem auf dem klinischen Eindruck der behandelnden Krankenhausärzte. Darüber hinaus mussten nur wenige Kriterien erfüllt sein. Hierdurch wurde eine Identifizierung auch leichterer Fälle möglich, zumal die Hospitalisierung per se eine Vorselektion schwerer Fälle war. Durch die Staffelung der Falldefinition in ‚möglich‘, ‚wahrscheinlich‘ und ‚gesichert‘ konnten zudem einzelne Fragestellungen auf labormedizinisch bestätigte Fälle beschränkt werden. Die Einstufung von nur durch eine direkte Immunfluoreszenz bestätigten Pertussisfällen als ‚gesichert‘ ist zwar kritisch, da die Sensitivität und Spezifität stark abhängig vom Untersucher sind [Wirsing von König, 1992; Müller et al., 1997; Hallander, 1999]. Jedoch spielte diese Untersuchungsmethode im untersuchten Kollektiv kaum eine Rolle.

4.1.2 Höhe und Zeittrends der Inzidenz von hospitalisierungspflichtigem Pertussis mit und ohne Komplikationen

Die erhobenen Daten bieten einen Einblick in die epidemiologische Situation von Pertussis in Deutschland. In den Jahren 1997 und 1998 wurden 11.151 stationäre Behandlungstage durch Keuchhustenerkrankungen verursacht, im Studienzeitraum bis 2000 allein 8.713 Tage durch kompliziert verlaufende Pertussiserkrankungen. Trotz steigender Durchimpfungsraten stellt Pertussis somit in der Bundesrepublik ein quantitativ relevantes 'Public-Health'-Problem dar. Die Inzidenz für hospitalisierungspflichtige Pertussiserkrankungen bei Kindern unter 16 Jahren wurde für 1997 und 1998 auf 2,68 / 100.000 Personenjahre geschätzt.

Insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass diese Studie die wahren Inzidenzen hospitalisierungspflichtiger Keuchhustenerkrankungen eher unterschätzt (siehe 4.1.1), wird klar, dass die Bundesrepublik noch weit entfernt ist von der Erreichung des von der WHO gesetzten Ziels einer Reduzierung der gesamten Pertussisinzidenz unter 1 / 100.000 Personenjahre [World Health Organization, 1996]. Unter Annahme einer aktuellen Hospitalisierungsrate in Deutschland von etwa 5% [Hartung, 1982; Robert-Koch-Institut, 1999b; Stojanov, Liese & Beloradsky, 2000] und einer Erfassung von etwa 80% aller stationär behandelten Keuchhustenfälle läge die Gesamtinzidenz für Pertussis in der Altersgruppe bis 16 Jahren bei etwa 67 / 100.000 Personenjahre. Dies stellt jedoch nur eine sehr grobe Schätzung dar, da genaue Daten zur Hospitalisierungsrate in den einzelnen Altersgruppen nicht vorliegen.

Die hier erhobenen altersspezifischen Inzidenzen von stationärbehandlungspflichtigen Keuchhustenerkrankungen waren vergleichbar mit Werten aus anderen Ländern mit hoher Durchimpfungsrate für Pertussis [Marchant et al., 1994; De Melker et al., 1995; Güris et al., 1999; Van Buynder et al., 1999]. Solche Vergleiche sind allerdings kritisch, weil in verschiedenen Ländern unterschiedliche Surveillance-Systeme und Falldefinitionen genutzt werden.

Die in dieser Studie beobachtete Inzidenzabnahme sowohl für alle hospitalisierungspflichtige Verläufe als auch Verläufe mit Komplikationen ist am ehesten durch den epidemischen Zyklus der Erkrankung zu erklären. Betrachtet man nur die Verläufe, die die Falldefinition der Pilotstudie erfüllen [Herzig et al. 1998], ist 1997 als ein epidemisches Jahr zu werten (Abbildung 2). Obwohl die Studiendauer zu einer abschließenden Beurteilung noch zu kurz ist, sind die Ergebnisse konsistent mit der beschriebenen Dauer des epidemischen Zyklus von

Pertussis mit einer Länge von 3-5 Jahren [Mebel et al. 1970; Cherry, 1984; Fine & Clarkson, 1986; Nielsen & Larsen, 1994; De Melker et al., 1995; White et al., 1996; Güris et al., 1999; Van Buynder et al., 1999]. Demzufolge wäre für die Folgezeit auch mit einer Wiederzunahme der stationären Behandlungen wegen Pertussis zu rechnen. Die in der Pilotstudie geäußerte Hypothese, dass der Rückgang der Inzidenz kompliziert verlaufender Pertussiskomplikationen auch auf den Anstieg der Durchimpfungsrate zurückgeführt werden könnte [Herzig et al. 1998], kann somit durch diese Studie nicht gestützt werden. Nur ein langfristigeres Monitoring könnte Aufschluss darüber geben, ob die Inzidenzspitzen während des epidemischen Zyklus an Amplitude abnehmen, wie in anderen Ländern beschrieben [Fine & Clarkson, 1982, Nielsen & Larsen, 1994; White et al., 1996] oder es sogar zu einer Verlängerung des epidemischen Zyklus kommt, als Hinweis auf eine Unterbindung der Übertragung [Anderson & May, 1982; Fine & Clarkson, 1987]. Der letzte Inzidenzgipfel vor 1997 wurde aller Wahrscheinlichkeit nach auch von der Pilotstudie nicht mehr erfasst.

4.1.3 Verteilung der Komplikationen

In den ersten beiden Studienjahren wiesen 44% der hospitalisierten Kinder definierte Komplikationen auf. Dabei war der Anteil der Kinder mit Komplikationen in allen Altersgruppen etwa gleich hoch. Ein ähnlicher Anteil komplikativer Verläufe wurde auch von anderen Untersuchern gefunden [Stojanov et al., 2000]. Wie in der Pilotstudie waren die häufigsten Komplikationen Pneumonien und Apnoen [Herzig et al., 1998]. Die beobachteten Unterschiede der relativen Häufigkeit von Pneumonien und Apnoen in den alten und neuen Bundesländern sind in erster Linie Folge der regional unterschiedlichen Altersverteilung. Bei Säuglingen, die in den alten Bundesländern die Hauptbetroffenen waren, dominierten Apnoen, bei älteren Kindern, die in den neuen Bundesländern einen größeren Teil der Hospitalisierungen ausmachten, traten vor allem Pneumonien auf. Während des vierjährigen Studienzeitraums wurden nur 2 Todesfälle bei hospitalisierten Kindern mit Pertussis gemeldet. Hiervon wurde ein Todesfall in erster Linie auf eine gleichzeitige bakterielle Meningitis in Folge eines Neuralrohrdefektes zurückgeführt. Bezogen auf alle hospitalisierten Fälle in 1997 und 1998 entsprach dies einer Letalität von 0,38% bei Säuglingen (0,45% für Kinder unter 6 Monaten). Über den Gesamtzeitraum ergibt sich eine Mortalität an Pertussis von nur 0,004 / 100.000 Personenjahre bei Kindern unter 16 Jahren und von 0,06 / 100.000 bei Säuglingen. Im Vergleich mit anderen Ländern sind sowohl die Mortalität als auch die

Letalität hier etwas niedriger [Güris et al., 1999; Halperin et al., 1999]. Aktuelle Vergleichszahlen, insbesondere für hospitalisierte Patienten liegen jedoch nicht vor. Zudem ist die Vergleichbarkeit durch unterschiedliche Surveillance-Systeme und unterschiedliche Kriterien für eine stationäre Aufnahme beschränkt. Man muss auch davon ausgehen, dass die erhobenen Daten die Mortalität an Pertussis deutlich unterschätzen. Aus früheren Untersuchungen ist bekannt, dass Pertussis vor allem im Säuglingsalter, wo die Letalität am höchsten ist, häufig atypisch verläuft und somit nicht diagnostiziert wird [Heininger et al., 1992; Hoppe, 2000]. Zudem gibt es Hinweise dafür, dass einige Fälle des Sudden Infant Death Syndroms in Wirklichkeit Todesfällen in Folge von Pertussis entsprechen [Nicoll & Gardner, 1988; Heininger et al., 1996]. Außerdem kann die Erkrankung vor allem bei jungen Säuglingen rasch exazerbieren, so dass Todesfälle aufgetreten sein könnten, ohne dass bereits eine stationäre Aufnahme erfolgt ist [Heininger et al., 1992; Wortis et al., 1996].

4.1.4 Geschlechtsabhängigkeit der Inzidenz

Diese Untersuchung deutet darauf hin, dass das weibliche Geschlecht etwas häufiger von schweren Keuchhustenverläufen betroffen ist. Insbesondere galt dies für hospitalisierungspflichtige Pertussiserkrankungen mit definierten Komplikationen. Eine tendenziell höhere Inzidenz bei Mädchen wurde auch für alle hospitalisierungspflichtigen Pertussiserkrankungen gesehen, dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant. Auch wenn sich nicht in allen früheren Untersuchungen konsistente Ergebnisse finden [White et al. 1996; Van Buynder et al., 1999], wurde für Pertussis schon früher eine höhere Morbidität und Mortalität für das weibliche Geschlecht beschrieben [Gordon & Hood, 1951; Muller, Leeuwenburg & Pratt, 1986; Beutel et al. 1996; Blackwelder et al., 1997; Halperin et al., 1999]. Andere Untersuchungen fanden diese Unterschiede hingegen nur für ältere Kinder und junge Erwachsene, und interpretierten dies dahingehend, dass Frauen im Rahmen der Kinderbetreuung vermutlich ein höheres Expositionsrisiko aufweisen [Finger et al., 1991; Farizo et al., 1992; Wirsing von König, 1992; Wirsing von König et al., 1995; Güris et al., 1999]. Auffällig bei den hier vorliegenden Ergebnissen ist jedoch eine tendenziell höhere Inzidenz hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen für Mädchen aller Altersgruppen. Der Inzidenzunterschied wurde außerdem in allen Meldejahren und unabhängig von der Nationalität beobachtet. Warum Pertussis im Gegensatz zu den meisten anderen Atemwegserkrankungen das weibliche Geschlecht zu bevorzugen scheint, ist unklar [Cherry,

Baraff & Hewlett, 1989]. Denkbar wäre neben einer größeren Empfänglichkeit eine geringere Durchimpfungsrate für Mädchen, obwohl es hierfür keine direkten Anhaltspunkte gibt.

4.1.5 Nationalitätsspezifische Unterschiede

Während des Studienzeitraums war die Inzidenz von hospitalisierungspflichtigem Pertussis wie auch die Inzidenz von Keuchhustenkomplikationen bei ausländischen Kindern fast doppelt so hoch wie bei deutschen Kindern. Schon eine frühere Studie hatte in Deutschland einen höheren Anteil von nichtdeutschen Kindern unter ambulant behandelten Pertussispatienten beobachtet [Hartung, 1982]. Eine mögliche Erklärung könnte eine schlechtere Durchimpfungsrate in dieser Bevölkerungsgruppe sein, wie in älteren Untersuchungen ebenfalls beschrieben [Wohlgemuth & Stickl, 1980; Metze & Cerci, 1982; Liesenfeld & Mietens, 1988]. Aktuelle Daten zu nationalitätenspezifischen Durchimpfungsraten liegen jedoch nicht vor. Diesbezüglich sind weitere Untersuchungen dringend erforderlich. Sollte sich zeigen, dass ausländische Kinder wirklich eine niedrigere Durchimpfungsrate haben, sind spezielle Programme notwendig, um diesen Bevölkerungsteil anzusprechen und eventuelle Impflücken zu schließen.

Die beschriebenen Inzidenzunterschiede fanden sich insbesondere für Kinder unter einem Jahr. Dabei waren ausländische Kinder auch bei den Säuglingen überrepräsentiert, die ein impffähiges Alter erreicht hatten (Daten nicht gezeigt). Dies könnte auf ein größeres Ausmaß des ohnehin bestehenden Problems der verspäteten Durchführung [Laubereau et al., 2001] der Impfungen in der ausländischen Bevölkerung hinweisen. Auch hier besteht weiterer Untersuchungs- und gegebenenfalls Handlungsbedarf.

4.1.6 Altersabhängigkeit der Inzidenz

Hospitalisierungspflichtige Pertussisfälle betreffen vor allem junge Säuglinge, die nicht oder nur teilweise durch eine Impfung geschützt werden können. Insgesamt betrafen etwa 70% aller Hospitalisierungen wegen Pertussis Kinder unter 1 Jahr, etwa 60% aller Fälle Kinder unter 6 Monaten. Bezüglich der Verläufe mit Komplikationen war der Anteil sehr junger Kinder sogar noch etwas höher. Das relative Risiko einer Hospitalisierung wegen Pertussis war für Säuglinge fast 40mal so hoch wie für ältere Kinder, für Verläufe mit Komplikationen sogar fast 50mal so hoch. Eine vergleichbare Altersverteilung der hospitalisierten Pertussisfälle fand sich auch in anderen Ländern mit einer hohen Durchimpfungsrate. Hier

repräsentierten Säuglinge unter 6 Monaten ebenfalls etwa 60-80% der hospitalisierten Fälle [CDC, 1995; De Serres et al., 1995, Güris et al., 1999; Van Buynder et al., 1999].

Insgesamt nahm über den vierjährigen Beobachtungszeitraum bei einem gleichzeitigen Rückgang der Meldezahlen der Anteil sehr junger Säuglinge, die noch nicht durch eine Impfung geschützt werden können, tendenziell zu. Diese Veränderung der Relationen könnte ein Hinweis dafür sein, dass die Durchimpfungsrate in diesem Zeitraum zugenommen hat. Absolut war die Anzahl gemeldeter Fälle bei jungen Säuglingen jedoch ebenfalls rückläufig. Aus anderen Ländern mit einer hohen Durchimpfungsrate wurde ein Inzidenzrückgang auch für die Altersgruppen berichtet, die noch zu jung für einen ausreichenden Impfschutz waren [Miller, White & Fairley, 1994; Nielsen & Larsen, 1994]. Ob ein Teil des hier gesehenen Inzidenzrückgangs durch eine gewisse Herdenimmunität im Zuge einer höheren Durchimpfungsrate verursacht wurde, kann wegen des zu kurzen Studienzeitraums allerdings nicht beurteilt werden. Der größte Teil des Rückgangs der absoluten Erkrankungszahlen bei ganz jungen Säuglingen ist jedoch vermutlich mit dem allgemeinen Rückgang der Meldezahlen im Rahmen des epidemischen Zyklus zu erklären.

4.1.7 Regionale Inzidenzunterschiede

Die Inzidenz hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen mit und ohne Komplikationen war in den neuen Bundesländern signifikant höher als in den alten Bundesländern. So war die Inzidenz aller hospitalisierungspflichtiger Pertussisverläufe im Zeitraum 1997 bis 1998 in den neuen Bundesländern etwa doppelt so hoch wie in den alten Bundesländern (4,50 versus 2,36 / 100.000 Personenjahre, standardisiert für Alter und Geschlecht). Ähnlich ausgeprägt war der Inzidenzunterschied bezüglich der Verläufe mit definierten Komplikationen (1,20 versus 0,76 / 100.000 Personenjahre, standardisiert für Alter und Geschlecht). Dieser Unterschied wurde in allen Meldejahren außer 1999 beobachtet. Auch wenn der Inzidenzunterschied prinzipiell in allen Altersgruppen beobachtet wurde, war der Unterschied für ältere Kinder am deutlichsten. Dabei war in den neuen Bundesländern der Anteil der hospitalisierten Pertussisfälle zwischen 6-15 Jahren mit 45% ungewöhnlich hoch. In anderen Ländern mit einer hohen Durchimpfungs-rate wurde eine solche Altersverteilung nicht gesehen. Beispielsweise waren in den USA nur 4% aller hospitalisierten Fälle zwischen 5-19 Jahren alt [Davis et al., 1992; Farizo et al., 1992]. Hingegen entsprach die

Altersverteilung hospitalisierter Pertussisfälle in den alten Bundesländern in etwa den Verhältnissen in den USA [Farizo et al., 1992; CDC, 1995; Güris et al., 1999].

Die Inzidenzunterschiede zwischen neuen und alten Bundesländern könnten zum Teil durch eine unterschiedliche Wahrnehmung der Erkrankung bedingt sein. Als möglicher Erklärungsansatz für den beobachteten Inzidenzunterschied käme die traditionell höhere Teilnahmequote an epidemiologischen Untersuchungen in den neuen Bundesländern in Betracht. Jedoch müssen auch andere Faktoren berücksichtigt werden. So war in der DDR die Pertussisinzidenz bis zur Wiedervereinigung sehr niedrig und ist erst in den letzten Jahren deutlich angestiegen [Robert-Koch-Institut 2000a; Robert-Koch-Institut 2000b]. Deshalb könnten insbesondere 6-15jährige Kinder ein erhöhtes Risiko für eine Pertussisinfektion haben, da sie in der Vergangenheit keinen Kontakt zu zirkulierenden Pertussisantigenen hatten und andererseits die Wirksamkeit der Impfung allmählich schwindet. In früheren Untersuchungen ist beschrieben worden, dass die Immunität nach der Impfung spätestens nach 12 Jahren völlig verschwunden ist [Jenkinson, 1988; Ramsay et al., 1993; Long, 1996]. Dagegen war die frühere Bundesrepublik lange ein Endemiegebiet für Pertussis, so dass bei allmählich nachlassender Immunität nach einer Infektion durch regelhaften Antigenkontakt gewissermaßen eine Boosterung erfolgte [Trollfors & Rabo, 1981; Cherry, 1999]. Neuere Daten des Robert Koch Instituts bestätigen für die neuen Bundesländer einen Anstieg der Erkrankungszahlen vor allem bei älteren Kindern [Robert-Koch-Institut 2000a; Robert-Koch-Institut 2000b]. Hierdurch könnte ein Teil des beobachteten Inzidenzunterschieds zwischen neuen und alten Bundesländern erklärt sein. Die im Jahr 2000 erfolgte Einführung einer weiteren Boosterimpfung zwischen dem 11.-18. Lebensjahr in die Impfempfehlungen [STIKO, 2000] könnte ein erster Schritt zur Lösung dieses Problems sein.

Darüber hinaus ist bei der Beurteilung der gefundenen regionalen Unterschiede zu berücksichtigen, dass mittels des aktiven Surveillance-Systems ESPED nur hospitalisierungspflichtige Pertussisfälle identifiziert werden konnten. Da die regionalen Hospitalisierungsraten für Pertussis in Deutschland unbekannt sind, kann von den erhobenen Daten nicht direkt auf die Gesamtinzidenz von Pertussis geschlossen werden. Erfahrungen aus anderen Ländern deuten auf große Unterschiede der Hospitalisierungsraten.

Beispielsweise wurde die Hospitalisierungsrate für die USA (einem Land mit hoher Durchimpfungsrate) mit etwa 40% angegeben [Davis et al., 1992; Farizo et al., 1992]. In den Niederlanden, wo nahezu alle Kinder gegen Pertussis geimpft sind, wurde sie mit 52% beziffert [De Melker, Conyn-van Spaendonck & Schellekens, 1997]. Dagegen lag die Hospitalisierungsrate in Großbritannien

in den 70er Jahren, also in einer Zeit geringer Akzeptanz der Pertussisimpfung, bei unter 10% [Miller & Fletcher, 1976; Williams, Kwantes, Joynson, Burell-Davis & Dajda, 1981]. Bei einer früheren Untersuchung aus dem Jahr 1982 wurde die Hospitalisierungsrate in der Bundesrepublik mit 3,1% angegeben [Hartung, 1982]. Diese Unterschiede legen den Schluss nahe, dass Pertussis in Ländern mit einer hohen Durchimpfungsrate als ernstere Erkrankung eingeschätzt werden könnte. Demzufolge könnte Pertussis bei Kindern in Ländern mit niedriger Durchimpfungsrate möglicherweise seltener zu einer Krankenhauseinweisung führen. Aufgrund der historisch höheren Durchimpfungsrate in Ostdeutschland könnte deshalb die Hospitalisierungsrate hier höher sein als in Westdeutschland, was eine weitere mögliche Erklärung für die gefundene höhere Inzidenz hospitalisierungspflichtiger Pertussisverläufe in den neuen Bundesländern sein könnte. Darüber hinaus zeigen Daten des Statistischen Bundesamtes (Krankenhausstatistik 1997), dass die Hospitalisierungsrate bei Kindern unter 15 Jahren in den neuen Bundesländern generell etwas höher war als in den alten Bundesländern. Da jedoch der Anteil der hospitalisierten Pertussisfälle mit definierten Komplikationen in beiden Regionen etwa gleich groß war, kann der beobachtete Inzidenzunterschied nicht allein durch ein unterschiedliches Einweisungsverhalten erklärt werden.

4.1.8 Impfstatus der hospitalisierten Fälle

Daten zum Impfstatus wurden nur in den ersten beiden Jahren auch von den Kinderkliniken erhoben, für den Zeitraum 1999-2000 liegen nur für die Fälle Angaben vor, bei den die Eltern an der Fall-Kontroll-Studie teilgenommen haben.

Von allen hospitalisierten Pertussisfällen aus 1997 und 1998 waren fast 85% zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme noch nicht gegen Keuchhusten geimpft, obwohl der Anteil der Kinder, der noch zu jung für eine Impfung war, nur etwa 20% betrug. Lediglich 4,5% der Fälle, die zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme alt genug waren, mindestens einmal geimpft zu sein, hatten einen altersentsprechenden Impfschutz gemäß den Empfehlungen der STIKO [STIKO, 1997; STIKO, 1998; STIKO, 2000]. Dieser Anteil war sowohl in den neuen Bundesländern (9%) als auch in den alten Bundesländern (2,8%) sehr gering. Fast 80% der Kinder im impffähigen Alter waren nicht gegen Pertussis geimpft. So wurden in den beiden Jahren 7.117 von 11.151 stationären Behandlungstagen (63,8%) von Kindern verursacht, die nicht altersentsprechend geimpft waren. Nur 246 Tage (2,2%) entfielen auf Kinder mit

altersgerechtem Impfschutz. Demzufolge könnte ein großer Teil der Hospitalisierungen wegen Pertussis durch eine zeitgerechte Impfung verhindert werden. Ähnliches gilt auch für die Verläufe mit Komplikationen, auch wenn hier ein größerer Teil der betroffenen Kinder noch zu jung für eine Impfung war.

4.1.9 Stationäre Verweildauer

Die mittlere stationäre Verweildauer für alle gemeldeten Pertussisfälle lag bei 14,9 Tagen, für Fälle mit Komplikationen im gesamten vierjährigen Studienzeitraum sogar bei etwa 19 Tagen. Kinder, die an Keuchhusten erkrankten und hospitalisiert werden mussten, verblieben unabhängig von der Altersgruppe deutlich länger in stationärer Behandlung als bei anderen sogenannten Kinderkrankheiten wie beispielsweise Masern. Die stationäre Verweildauer war auch höher als die durchschnittliche Verweildauer bezogen auf alle Krankheiten (Statistisches Bundesamt, Gesundheitsberichterstattung des Bundes, www.gbe-bund.de). Die durchschnittliche stationäre Verweildauer lag in Deutschland deutlich höher als beispielsweise in den USA oder Kanada, was allerdings generelle Unterschiede der Verweildauer zwischen den Ländern widerspiegelt [Farizo et al., 1992; Halperin et al., 1999]. Insgesamt verdeutlicht die lange stationäre Liegezeit in Deutschland die große Public-Health Relevanz schwerer Keuchhustenerkrankungen.

Im Studienverlauf wurde außerdem eine tendenzielle Zunahme der mittleren Verweildauer zumindest für komplikative Verläufe gesehen. Allerdings nahm in dieser Zeit auch der Anteil der sehr jungen Säuglinge signifikant zu. Da insbesondere diese Kinder von sehr schweren Verläufen der Erkrankung betroffen sind [Farizo et al., 1992; Baron et al., 1998; Herzig et al., 1998; Güris et al., 1999], ist die Verlängerung der Verweildauer - entgegen dem Trend bei sonstigen Erkrankungen - zu erklären.

Auffällig war eine signifikant längere Krankenhausliegezeit in den neuen Bundesländern verglichen mit den alten Bundesländern. Dies wurde für alle Altersgruppen beobachtet und galt sowohl für Pertussisfälle mit als auch ohne Komplikationen. Im Gegensatz hierzu zeigten Daten des Statistischen Bundesamtes keine wesentlichen Unterschiede der stationären Verweildauer zwischen Osten und Westen bezüglich aller Erkrankungen in pädiatrischen Abteilungen (Auskunftstabelle 1998 KR-1). Eine mögliche Erklärung der Unterschiede in bezug auf Pertussis könnten regionale Unterschiede im Patientenmanagement sein.

Angesichts der zunehmenden Bedeutung einer Einsparung von Gesundheitskosten ist dies ein wichtiges

Studienergebnis. Dennoch ist eine abschließende Bewertung schwierig, da zu wenig klinische Daten zur Komorbidität und zum Outcome erhoben wurden, die die Liegezeit deutlich beeinflussen können.

4.1.10 Diagnostische Verfahren

Für etwa 80% der unter der Verdachtsdiagnose Pertussis gemeldeten Fälle wurde eine labormedizinische Bestätigung mittels Serologie oder direktem Erregernachweis angestrebt. Hierbei zeigten sich deutliche regionale Unterschiede. In den neuen Bundesländern wurde fast immer eine labormedizinische Diagnostik veranlasst, in den alten Bundesländern dagegen nur bei etwa 75% der Fälle. Auch war der Anteil der Fälle ohne labormedizinische Bestätigung, die also allein auf Grund des klinischen Verdachts gemeldet wurden, im Westen bedeutend höher. Ursächlich könnte eine größere klinische Erfahrung mit Pertussis in den alten Bundesländern wegen der deutlich höheren Inzidenz in der jüngeren Vergangenheit sein (siehe 1.4). Vor allem die Indikation zu einer serologischen Untersuchung wurde in den neuen Bundesländern, unabhängig vom Alter des Kindes, weitaus häufiger gesehen. Dies könnte auch zu einer häufigeren Diagnostizierung von Pertussis in den neuen Bundesländern beigetragen haben und so auch einen Teil des beobachteten Inzidenzunterschiedes hospitalisierter Pertussis-erkrankungen erklären. Insgesamt erscheint in Anbetracht der beobachteten Unterschiede eine Standardisierung des diagnostischen Vorgehens und die Implementierung klinischer und labordiagnostischer Leitlinien für Pertussis notwendig [Müller et al., 1997].

4.2 Vakzine-Effektivität nach der Screening-Methode

Bislang standen nur wenige Daten zur Wirksamkeit von azellulären Pertussisimpfstoffen außerhalb der Bedingungen einer kontrollierten Studie zur Verfügung. Diese Untersuchung belegt die hohe Effektivität der Pertussisimpfung unter Alltagsbedingungen in Deutschland. Für Kinder zwischen 2 und 32 Monaten wurde die Wirksamkeit einer abgeschlossenen Grund-immunisierung gegen Pertussis (3 Impfungen) in bezug auf die Prävention hospitalisierungs-pflichtiger Verläufe auf 99,8% [95%-KI: 98,3% - 100%] geschätzt. Der leichte Abfall des Punktschätzers der Vakzine-Effektivität nach der ersten Boosterimpfung könnte ein Zufallseffekt sein oder durch eine Durchmischung mit älteren Kindern erklärt werden, als ein Hinweis auf einen allmählichen Abfall der Effektivität der Impfung mit der

Zeit. Da für die untersuchten Geburtskohorten fast ausschließlich azelluläre Impfstoffe verwendet wurden, entspricht die Schätzung der Vakzine-Effektivität im Wesentlichen der von azellulärem Impfstoff.

Nicht nur die vollständige, sondern bereits eine partielle Immunisierung ist effektiv bezüglich der Prävention stationär behandelungspflichtiger Keuchhustenerkrankungen. Nach der ersten Impfung zeigte sich eine Vakzine-Effektivität von 68%, die nach der zweiten Impfung auf 91,8% weiter zunahm. Dies ist insbesondere deshalb von Bedeutung, weil Säuglinge gerade in der Zeit das höchste Komplikationsrisiko haben, in der sie nur über einen partiellen Impfschutz verfügen. Vergleichszahlen zu den gefundenen Schätzwerten der Vakzine-Effektivität liegen nicht vor. Bislange gibt es keine Studien, weder für Ganzzellimpfstoffe noch für azelluläre Impfstoffe, die den Schutzeffekt einer partiellen gegenüber einer vollständigen Pertussis-immunisierung in bezug auf den Endpunkt Hospitalisierung untersucht haben.

Unsere Schätzung der Effektivität einer vollständigen Pertussis-Grundimmunisierung lag höher als in den kontrollierten Studien zur Wirksamkeit azellulärer Impfstoffe [Trollfors et al., 1995; Greco et al., 1996; Schmitt et al., 1996; Heininger et al., 1998; Salmaso et al., 1998]. Dies ist dadurch zu erklären, dass hier die Effektivität der Pertussisimpfung bezüglich hospitalisierungspflichtiger Verläufe untersucht wurde. Ältere Untersuchungen, die sich mit stationär behandlungsbedürftigem Keuchhusten befasst haben, fanden eine ähnliche Effektivität für Ganzzellimpfstoffe [McKendrick, Gully & Geddes, 1980; Walker, Pinkerton, Love, Chaudhuri & Datta, 1981; Fine & Clarkson, 1987; Nielsen & Larsen, 1994].

Die hier gewonnene Schätzung der Vakzine-Effektivität lag bezüglich hospitalisierter Pertussisfälle mit definierten Komplikationen sogar noch etwas höher. Obwohl dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war, bestätigen sie frühere Beobachtungen einer höheren Effektivität der Pertussisimpfung hinsichtlich komplizierter Erkrankungsverläufe [Farizo et al., 1992; Trollfors et al., 1995; Stojanov et al., 2000].

Verglichen mit Untersuchungen aus Kanada (49,5%) und den USA (25% aller Pertussisfälle) war der Anteil ungeimpfter Kinder unter den hospitalisierten Pertussisfällen in dieser Studie (80% der Kinder im impffähigen Alter) hoch [Güris et al., 1999; Halperin et al., 1999]. Eine mögliche Erklärung könnte die zu späte Durchführung der Impfung in Deutschland sein [Laubereau et al., 2001], was zu einem höheren Anteil ungeimpfter Kinder unter den Exponierten führt und somit bei gleicher Vakzine-Effektivität auch zu einem größeren Anteil ungeimpfter Kinder unter den Erkrankten. Daneben könnte die Effektivität der in Deutschland gebräuchlichen Vakzinen höher sein. Allerdings deuten frühere Untersuchungen auch auf eine

geringere Hospitalisierungsrate für Pertussis in Deutschland verglichen mit anderen Nationen [Hartung, 1982; Güris et al., 1999; Stojanov et al., 2000]. Falls in Deutschland nur schwerere Verläufe stationär eingewiesen würden, wäre der größere Anteil ungeimpfter Kinder dadurch erklärt, dass Pertussisimpfstoffe eine höhere Effektivität bezüglich komplikativer Verläufe aufweisen [Farizo et al., 1992; Trollfors et al., 1995].

Verschiedene Biasformen wurden bedacht. Selbst bei Nutzung eines aktiven Surveillance-Systems kann nicht damit gerechnet werden, dass alle aufgetretenen Fälle vollständig gemeldet werden. In vergleichbaren Studien, die ebenfalls das Surveillance-System ESPED genutzt haben, wurde die Meldevollständigkeit durch Capture-Recapture-Analysen auf 50-80% geschätzt [Hook & Regal, 1995; Kries et al., 1997; Giani et al., 1999; Rosenbauer et al., 1999]. Ein sogenannter Reporting-Bias - dass also vor allem schwere Fälle gemeldet werden - kann nicht völlig ausgeschlossen werden. Da Pertussis bei Geimpften milder zu verlaufen scheint als bei Ungeimpften [Grob, Crowder & Robbins, 1981; Bortolussi et al., 1995; Yaari et al., 1999], würde hierdurch die Vakzine-Effektivität überschätzt. Dennoch deuten Analysen der Anzahl gemeldeter Fälle in bezug auf die Größe der Meldekliniken darauf hin, dass vielmehr bestimmte Kinderärzte gar keine Pertussisfälle melden (Daten nicht gezeigt).

Das ESPED-System kann außerdem nur die Fälle von Komplikationen erfassen, die in den befragten Kliniken im Rahmen der Routinediagnostik erkannt werden. Da der Impfstatus eines Kindes den behandelnden Ärzten aus dem Impfausweis bekannt ist, muss damit gerechnet werden, dass bei geimpften Kindern - zumindest bei nicht ganz typischer Symptomatik - der Keuchhusten weniger im Vordergrund der differenzialdiagnostischen Überlegungen steht als bei Kindern ohne anamnestisch bekannten Impfschutz. Es ist daher nicht auszuschließen, dass der Anteil nicht diagnostizierter und deshalb nicht gemeldeter Erkrankungen bei geimpften Kindern etwas höher ist als bei ungeimpften Kindern. Auch hierdurch kann eine leichte Überschätzung der Vakzine-Effektivität bedingt sein.

Da der Beobachtungszeitraum dieser Studie erst 1997 begann, wurden einige wenige Fälle der entsprechenden Geburtskohorte nicht berücksichtigt, die schon Ende 1996 wegen Pertussis hospitalisiert wurden. Dies hätte allerdings nur zu einer Beeinflussung der altersadjustierten Vakzine-Effektivität geführt, falls der Impfstatus der Fälle aus 1996 sich vom Impfstatus der erfassten Fälle der gleichen Altersgruppe unterschieden hätte. Die Verkaufszahlen von Pertussisimpfstoffen waren von 1996 bis 1998 nahezu unverändert, was auf eine konstante Durchimpfungsrate in diesem Zeitraum hindeutet (Abbildung 1). Demzufolge ist ein größerer Bias unwahrscheinlich. Außerdem gab es 1996 nur wenige Hospitalisierungen wegen

Keuchhusten [Herzig et al., 1998], da das Jahr 1996 ein „Tief“ im epidemischen Zyklus von Pertussis darstellte (Abbildung 2). So wurden in der zweiten Hälfte des Jahres 1996 nur drei Kinder im Alter unter 12 Monaten wegen Pertussiskomplikationen stationär aufgenommen, die alle drei sogar jünger als 3 Monate waren. Selbst unter der Annahme, dass alle Kinder zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme genau 2 Monate alt waren und alle altersgerecht einmal geimpft waren, läge die Vakzine-Effektivität bezüglich hospitalisierungspflichtiger Pertussiskomplikationen nach der ersten Impfung immer noch bei 72,4% statt 75,6% (Daten nicht gezeigt). Da keines der Ende 1996 hospitalisierten Kinder alt genug war, um mehr als einmal geimpft zu sein, sind die Schätzungen der Effektivität von 2-4 Impfungen hiervon unbeeinflusst.

Die Teilnehmerrate im Telefonsurvey betrug 59%. Obwohl sich die Studienteilnehmer hinsichtlich soziodemographischer Variablen nicht von den Nicht-Teilnehmern unterschieden, muss damit gerechnet werden, dass Studienteilnehmer generell stärker an gesundheitlichen Belangen ihrer Kinder interessiert sind und somit möglicherweise auch häufiger ihre Kinder impfen. Die Durchimpfungsrate der Bevölkerung könnte deshalb überschätzt worden sein, was wiederum zu einer Überschätzung der Vakzine-Effektivität führt. Dennoch ist der Effekt dieses Bias gering: Selbst unter der Annahme, dass die Durchimpfungsrate bei Nicht-Teilnehmern nur halb so hoch war wie bei Studienteilnehmern, läge die Effektivität nach 3 Pertussisimmunisierungen noch immer bei 99,2% [95%-KI: 94,2%-99,9%] (Daten nicht gezeigt).

Frühere Untersuchungen haben den Einfluss der Falldefinition auf die Schätzung der Vakzine-Effektivität belegt [Fine & Clarkson, 1987; Trollfors et al., 1997; Heininger et al., 1998]. Für kontrollierte Studien wurde deshalb zur Gewährleistung der Vergleichbarkeit von der WHO eine Pertussis-Falldefinition vorgeschlagen, die neben einer Hustendauer von mindestens 21 Tagen einen labormedizinischen Pertussisnachweis fordert [World Health Organization, 1991]. Diese Falldefinition war für die vorliegende Untersuchung aus verschiedenen Gründen nicht geeignet (siehe 4.1.1). Die von uns benutzte Falldefinition verzichtete zugunsten einer möglichst hohen Sensitivität auf eine hohe Spezifität. Da Pertussis vor allem bei Geimpften häufiger unspezifisch verläuft [Aoyama et al., 1993; Heininger, 1996; Yaari et al., 1999] und die labormedizinische Nachweisquote bei Geimpften reduziert ist [Storsaeter et al., 1990; Müller et al., 1997; Hallander, 1999], wird durch die von uns benutzte Falldefinition die Vakzine-Effektivität im Vergleich zur WHO-Definition unterschätzt. Fehldiagnosen im Rahmen einer unspezifischeren Falldefinition sind bei Geimpften und nicht Geimpften gleich

häufig zu erwarten, was ebenfalls zu einer leichten Unterschätzung der Vakzine-Effektivität führen kann [Orenstein, Bernier & Hinman, 1988].

Obwohl der Nettoeffekt der verschiedenen Biasformen schwer einzuschätzen ist, ist jedoch der Einfluss auf die gewonnenen Ergebnisse vermutlich gering. Demzufolge sind azelluläre Impfstoffe nicht nur unter den Bedingungen einer kontrollierten Studie, sondern auch unter Alltagsbedingungen hoch wirksam zur Verhinderung schwerer Pertussisverläufe. Dies gilt sowohl für eine abgeschlossene Grundimmunisierung als insbesondere auch für eine partielle Immunisierung.

Die Tatsache, dass nach den Ergebnissen des Telefonsurvey [Laubereau et al., 2001] ein großer Teil der Impfungen in Deutschland später erfolgt als möglich wäre, erlangt durch dieses Ergebnis eine zunehmende Bedeutung. Bereits nach der ersten Impfung besteht ein gewisser Schutz vor schweren hospitalisierungspflichtigen Pertussiserkrankungen. Da diese Erkrankungsverläufe vor allem junge Säuglinge bedrohen, die für die meisten Hospitalisierungen in Deutschland verantwortlich sind, könnte durch eine zeitgerechte Immunisierung ein großer Teil der stationären Aufenthalte vermieden werden. Programme, die sowohl bei Eltern als auch Kinderärzten ein Bewusstsein für die Notwendigkeit eines zeitgerechten Beginns der Pertussisimmunisierung schaffen, sind somit dringend erforderlich.

4.3 Fall-Kontroll-Studien zur Effektivität der Pertussisimpfung

Wie in der populationsbezogenen Untersuchung mittels der Screening-Methode zeigte auch die Fall-Kontroll-Studie eine hohe Effektivität der Pertussisimpfung gegenüber hospitalisierungspflichtigen Erkrankungsverläufen in Deutschland unter Alltagsbedingungen. Nach Abschluss der Grundimmunisierung betrug die adjustierte Vakzine-Effektivität in bezug auf alle hospitalisierungspflichtigen Verläufe 96,6%, nach der ersten Auffrischimpfung 95,2%. Dies bestätigt in etwa Ergebnisse früherer Studien zur Wirksamkeit einer abgeschlossenen Pertussis-Grundimmunisierung unter Alltagsbedingungen in bezug auf hospitalisierungspflichtige Verläufe bei Verwendung von Ganzzellimpfstoffen [McKendrick et al., 1980; Walker et al., 1981; Fine & Clarkson, 1987; Nielsen & Larsen, 1994]. Ein wesentlicher Unterschied der Wirksamkeit von azellulären Impfstoffen und Ganzzellimpfstoffen war in dieser Studie nicht zu verzeichnen. Da jedoch kaum noch Kinder mit Ganzzellimpfstoff geimpft werden, sind die gewonnenen Schätzungen hierfür entsprechend ungenau.

Durch den Inzidenzrückgang von hospitalisierungspflichtigen Pertussiserkrankungen in den letzten beiden Studienjahren im Rahmen des epidemischen Zyklus war das Untersuchungskollektiv bezüglich definierter Komplikationen kleiner als geplant, so dass die Konfidenzintervalle der Vakzine-Effektivität bezüglich stationär behandelter Pertussiskomplikationen weit waren. Die Punktschätzer waren jedoch vergleichbar beziehungsweise sogar geringfügig höher, verglichen mit der Effektivität bezüglich aller hospitalisierungspflichtiger Verläufe. Auch wenn die Unterschiede nur sehr gering waren entspricht die Tendenz den Beobachtungen aus der populationsbezogenen Untersuchung (siehe 4.2) sowie früheren Berichten, dass die Pertussisimpfung besser vor schwereren Verläufen schützt [Farizo et al., 1992; Trollfors et al., 1995].

Der leichte Abfall der Vakzine-Effektivität nach der Boosterdosis kann dadurch erklärt werden, dass ein Großteil der Fälle bei Kindern zu verzeichnen war, die zum Zeitpunkt der Erkrankung älter als 9 Jahre waren. Dies spiegelt den in früheren Untersuchungen beschriebenen Abfall der impfinduzierten Immunität mit der Zeit wider [Jenkinson, 1988; Ramsay et al., 1993; He, Viljanen, Nikkari, Lyytikäinen & Mertsola, 1994; Long, 1996].

Durch die seit dem Jahr 2000 empfohlene zweite Boosterimpfung im Alter zwischen 10 und 17 Jahren kann dieser Entwicklung künftig begegnet werden [STIKO, 2000].

Ein wesentlicher Schutzeffekt vor schweren hospitalisierungspflichtigen Verläufen war nicht nur nach einer abgeschlossenen Grundimmunisierung zu beobachten. Bereits nach zwei Immunisierungen zeigte sich eine Vakzine-Effektivität um 80%. Nach der ersten Impfung war allerdings in der multivariaten Analyse, im Gegensatz zur populationsbezogenen Untersuchung, kein wesentlicher Schutzeffekt nachweisbar. Lediglich in der rohen Analyse der Vakzine-Effektivität zeigte sich schon nach der ersten Impfung ein geringer Schutzeffekt von 48,3%. Auch frühere Untersuchungen beschrieben einen signifikanten Schutzeffekt der Pertussisimpfung bereits vor Abschluss der Grundimmunisierung [Fine & Clarkson, 1987; Blackwelder et al., 1991; Nielsen & Larsen, 1994; Trollfors et al., 1995; Trollfors et al., 1997; Tindberg et al., 1999; Van Buynder et al., 1999]. Vergleichszahlen in bezug auf hospitalisierungspflichtige Verläufe liegen jedoch nicht vor.

Generell lagen die Punktschätzungen der Vakzine-Effektivität für die Fall-Kontroll-Studie etwas niedriger als für die populationsbasierte Untersuchung. Mehrere Erklärungen könnten hierfür verantwortlich sein. Zunächst muss berücksichtigt werden, dass beide Untersuchungen auf verschiedenen Studienkollektiven beruhen. Bei der populationsbezogenen Untersuchung waren alle Kinder jünger als 38 Monate und entstammten Geburtskohorten mit einer

durchschnittlich hohen Durchimpfungsrate. Zudem konnten alle erkrankten Kinder mit bekanntem Impfstatus berücksichtigt werden. Die Fall-Kontroll-Studie hingegen untersuchte die Effektivität der Pertussisimpfung bei Kindern unter 16 Jahren und zumindest im alten Bundesgebiet war bei älteren Kindern die Durchimpfungsrate der entsprechenden Geburtskohorten deutlich niedriger. Außerdem ermöglichte die populationsbezogene Untersuchung nur eine Adjustierung für das Alter der Kinder, da für einen großen Teil der Fallkinder (für diejenigen ohne Elternfragebogen) keine soziodemographischen Daten vorhanden waren. Auf hierdurch verursachte Ungenauigkeiten der Schätzungen nach der Screening-Methode wurde von verschiedenen Autoren verwiesen [Orenstein et al., 1988; Farrington, 1993; White et al., 1996, Guris et al., 1997]. Insgesamt war der Unterschied der Punktschätzer der beiden Untersuchungsteile jedoch gering.

Zur Beurteilung der Studienergebnisse müssen wiederum verschiedene Biasformen berücksichtigt werden. Wie für die populationsbezogene Untersuchung nach der Screening-Methode wurde auch hier für die Identifikation der Fälle das aktive Surveillance-System ESPED genutzt. Somit kann auch bei diesem Studiendesign nicht von einer vollständigen Meldung aller Fälle ausgegangen werden (siehe 4.2). Deshalb kann ein Reporting-Bias – Meldung vor allem besonders schwerer Fälle – mit einer möglichen Überschätzung der Vakzine-Effektivität nicht ausgeschlossen werden. Auch hier muss damit gerechnet werden, dass die behandelnden Ärzte bei geimpften Kindern, vor allem bei untypischer Symptomatik, seltener die Diagnose Keuchhusten in Erwägung gezogen haben als bei Kindern ohne anamnestisch bekannten Impfschutz. Es ist daher auch hier nicht auszuschließen, dass der Anteil nicht diagnostizierter und deshalb nicht gemeldeter Erkrankungen bei geimpften Kindern etwas höher ist als bei ungeimpften Kindern. Auch dadurch würde es zu einer leichten Überschätzung der protektiven Wirkung der Impfung kommen.

Die für die Fall-Kontroll-Studie gewählte Pertussis-Falldefinition entsprach derjenigen, die für die populationsbasierte Untersuchung verwendet wurde. Wie in 4.2 näher ausgeführt, ist diese Falldefinition wesentlich sensitiver und dafür weniger spezifisch als die von der WHO vorgeschlagene Falldefinition [World Health Organization, 1991]. Demzufolge wurden auch mildere Verlaufsformen identifiziert. Da Pertussis vor allem bei Geimpften milder verläuft [Grob et al., 1981; Bortolussi et al., 1995; Yaari et al., 1999] wird also auch hier die Vakzine-Effektivität im Vergleich zu Untersuchungen, welche die WHO-Definition zugrunde legen, unterschätzt. Durch eine weniger spezifische Falldefinition steigt das Risiko, dass auch durch andere Ursachen bedingte Atemwegsinfektionen als Pertussis eingestuft werden. Da diese

Erkrankungen gleich häufig bei Geimpften und nicht geimpften auftreten, kann dies wiederum zu einer Unterschätzung der Vakzine-Effektivität führen [Orenstein et al., 1988]. Der Rücklauf der Fall-Elternfragebögen betrug – vor allem für die ersten beiden Studienjahre – nur etwa 40%. Die Kinder der Responder waren im Durchschnitt jünger und ein größerer Anteil hatte definierte Pertussiskomplikationen als Kinder von Non-Respondern. Obwohl Responder-Kinder etwas schwerer erkrankt schienen, fand sich – insbesondere für alle hospitalisierten Pertussisfälle - kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in bezug auf den Impfstatus. Demzufolge ist der Bias durch die geringe Response Rate der Falleltern vermutlich gering.

Auch der Anteil nicht deutscher Kinder war bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern deutlich geringer. Bei den Kontrollfamilien waren Ausländer im Vergleich zur Gesamtbevölkerung ebenfalls deutlich unterrepräsentiert. Deshalb konnte in der multivariaten Analyse für die Nationalität lediglich adjustiert werden. Inwieweit die Nationalität einen Risikofaktor für eine Hospitalisierung wegen Keuchhusten darstellt, kann auf der Grundlage der vorliegenden Daten nicht quantifiziert werden.

Bei der Datenerfassung für die Kontrollgruppe zielte das Studiendesign darauf ab, eine im Rahmen der 'Matching'-Kriterien repräsentative Stichprobe aus der Bevölkerung zu ziehen. Die Rücklaufquote der Kontrolleltern war mit etwa 30% noch niedriger als die der Falleltern. Auffällig waren ein nur sehr geringer Anteil von Kontrolleltern mit geringer schulischer und beruflicher Ausbildung und ein sehr geringer Anteil von Ausländern, der auch deutlich niedriger war als bei den Falleltern. Dies liegt vermutlich darin begründet, dass die Beantwortung des Fragebogens gerade für Familien mit nicht-deutscher Muttersprache aber auch für Elternteile mit Tätigkeiten, die nur in geringem Umfang den Umgang mit Schriftsprache und Dokumenten erfordern, mit großem Aufwand verbunden ist und somit sehr stark von der Motivation abhängt. Es ist aber davon auszugehen, dass die Motivation zur Teilnahme an der Umfrage bei Eltern von potenziellen Kontrollkindern niedriger ist, als bei Eltern von Kindern, die durch eine vorausgegangene Erkrankung ihres Kindes gerade einen intensiven Kontakt mit dem Gesundheitssystem hatten, so dass die oben genannten Gruppen vor allem unter den Kontrollen unterrepräsentiert sind. Der Einfluss dieser Faktoren konnte jedoch im Rahmen der multivariaten Analyse, bei der neben der Nationalität der Eltern auch sozioökonomische Variablen berücksichtigt wurden, ausgeglichen werden. Aussagen zur Bedeutung sozialer Faktoren für das Risiko einer Hospitalisierung wegen Keuchhusten sind allerdings anhand dieses Datenmaterials kaum möglich. So waren in der multivariaten Analyse zwar eine

niedrige Schulbildung der Mutter, eine fehlende Erwerbstätigkeit des Vaters, das Nichtvorhandensein eines eigenen Kinderschlafzimmers und die Anzahl der Haushaltsmitglieder signifikant mit einer Hospitalisierung wegen Pertussis assoziiert. Dennoch ist dies eher Folge des beschriebenen Selektionsbias. Darüber hinaus war eine niedrige Schulbildung der Mutter unter den Kontroll-kindern sogar mit einem besseren Impfstatus assoziiert. Die beobachtete Risikoerhöhung für Hospitalisierungen wegen Pertussis beim Vorliegen wesentlicher Vorerkrankungen kann als valide angesehen werden, da sogar zu erwarten ist, dass auch Eltern von Kontrollkindern im Falle einer Vorerkrankung eher vermehrt an der Studie teilgenommen haben. So fand sich entsprechend früherer Berichte auch eine signifikante Assoziation zwischen Krankenhaus-aufnahmen wegen Pertussis und Herz- und Lungenerkrankungen in der Anamnese [Heininger, 1996].

Bei der Beurteilung der Untersuchungsergebnisse ist außerdem zu berücksichtigen, dass vor allem die Eltern einen Fragebogen beantwortet haben könnten, die besonders interessiert an Gesundheitsbelangen ihrer Kinder sind und deshalb in einem höheren Ausmaß ihre Kinder geimpft haben. Zudem könnten bei den erkrankten Kindern, die nicht altersgerecht geimpft waren, Eltern vermehrt ‚aus Schuldgefühlen‘ heraus nicht an der Studie teilgenommen haben. Die Non-Responder-Analyse in bezug auf die Falleltern zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied in Hinblick auf den Impfstatus zwischen Respondern und Non-Respondern. Da Kontrolleltern jedoch generell eine geringere Motivation zur Beantwortung des Fragebogens haben dürften, könnte dieser Aspekt hier mehr zum Tragen kommen. Im Falle einer Überschätzung der Durchimpfungsrate bei den Kontrollen würde die Vakzine-Effektivität ebenfalls überschätzt. Im Vergleich zu den Daten aus dem Telefonsurvey fanden sich jedoch keine signifikanten Unterschiede des Anteils der Kinder (aus der gleichen Geburtskohorte und im gleichen Altersrange), die im Alter von 3 Monaten bzw. 6 Monaten mindestens einmal geimpft waren (Daten nicht gezeigt). Zumindest bezüglich des Impfstatus scheint die Auswahl der Kontrollen also repräsentativ zu sein.

Insgesamt konnte der Einfluss der verschiedenen Biasformen durch Matching und die Adjustierung für die verschiedenen Confounder begrenzt werden. Die Pertussisimpfung stellt somit, unabhängig vom Impfstoff, ein wirkungsvolles Mittel zur Prävention hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen dar. Unter Zugrundelegung der Punktschätzer der Vakzine-Effektivität aus der Fall-Kontroll-Studie hätten mehr als die Hälfte der stationären Behandlungen verhindert werden können, wenn alle Kinder zeitgerecht geimpft worden wären. Bei einer höheren Durchimpfungsrate in der Bevölkerung könnte dieser Anteil durch

eine zunehmende Herdenimmunität sogar noch höher sein, da ein großer Teil der hospitalisierten Kinder in einem Alter erkrankte, in dem noch nicht geimpft werden konnte. Dies gilt insbesondere für hospitalisierungspflichtige Pertussiskomplikationen. Auch die Kontrollkinder waren zu einem hohen Anteil nicht oder nicht altersgerecht geimpft. Nur etwa ein Viertel aller Kontrollkinder aus dem vierjährigen Studienzeitraum hatte einen altersentsprechenden Impfstatus. 74,8% der Kontrollkinder hätten mindestens zweimal geimpft werden können, jedoch traf dies nur auf etwa die Hälfte dieser Kinder zu. Gerade im jungen Säuglingsalter sind Kinder besonders von hospitalisierungspflichtigen Pertussisverläufen und schweren Komplikationen bedroht [Farizo et al., 1992; Güris et al., 1999; Van Buynder et al., 1999]. Da diese Verläufe bereits nach der zweiten Impfung in einem hohen Maße verhindert werden könnten, muss auf einen zeitgerechten Beginn der Grundimmunisierung geachtet werden. Dagegen erhielten nur 38% der geimpften Kontrollkinder die erste Impfung zeitgerecht und sogar nur 8% so früh wie möglich. Für jede weitere Impfung lagen diese Anteile noch niedriger. So erhielten nur noch 4% der Kinder die zweite potenziell schützende Impfung wie empfohlen schon zu Beginn des 4. Lebensmonats. Frühere Untersuchungen zeigten, dass nur ein kleiner Teil der Verzögerungen der Impfungen auf echte Kontraindikationen zurückgeführt werden kann. Vielmehr wurden häufig leichte interkurrente Infekte oder ein schlichtes Vergessen des Impftermins angegeben [Lieu, Black, Sorel, Ray & Shinefield, 1996; Kirschner, Kirschner & Koch, 1997b]. Gerade für eine Erkrankung wie Keuchhusten, die besonders junge Säuglinge bedroht und wo bereits von einer partiellen Immunisierung ein signifikanter Schutzeffekt zu erwarten ist, müssen alle Anstrengungen unternommen werden, um eine zeitgerechte Immunisierung zu gewährleisten.

5 Schlussfolgerungen

Hospitalisierungspflichtige Pertussiserkrankungen sind in Deutschland ein Public-Health-relevantes Problem. Verglichen mit anderen impfpräventablen "Kinderkrankheiten" ist die mittlere stationäre Verweildauer lang und zu einem hohen Anteil sind ernste Komplikationen zu verzeichnen. Auch wenn die Inzidenz kompliziert verlaufender Erkrankungsformen in den Jahren 1999 und 2000 deutlich abgenommen hat, ist im Rahmen des epidemischen Zyklus in Kürze mit einem Wiederanstieg der Erkrankungszahlen zu rechnen. Um zu überprüfen, inwieweit durch eine höhere Durchimpfungsrate schwere Pertussisverläufe langfristig zurückgehen, ist eine längerfristige Surveillance erforderlich.

Weiterhin waren deutliche regionale Unterschiede zwischen den alten und den neuen Bundesländern festzustellen. Vor allem die Unterschiede in der durchschnittlichen stationären Verweildauer und dem Gebrauch labormedizinischer Diagnostik lassen es erforderlich erscheinen, dass vorhandene Leitlinien stärker genutzt werden. Dies gilt nicht nur aus Gründen der notwendigen Kosteneinsparungen im Gesundheitswesen, sondern dient auch der Qualitätssicherung. Der große Anteil älterer Kinder unter den hospitalisierten Pertussisfällen in den neuen Bundesländern spiegelt den dort beobachteten Inzidenzanstieg in dieser Altersgruppe wider. Dies verdeutlicht auch die Wichtigkeit der kürzlich in die Impfeempfehlungen aufgenommenen zweiten Boosterimpfung gegen Pertussis im 11.-18. Lebensjahr. Es ist allerdings zu befürchten, dass die Akzeptanz für diese Impfung gering sein wird. Die Beobachtung, dass auch schwere hospitalisierungspflichtige Verläufe in dieser Altersgruppe zunehmen, könnte für Kinderärzte und Eltern eine weitere Motivation zur Impfung darstellen.

Die gefundene höhere Inzidenz hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen bei ausländischen Kindern deutet, wie auch die Ergebnisse der Fall-Kontroll-Studie, auf eine schlechtere Durchimpfungsrate in dieser Bevölkerungsgruppe hin, wie es auch schon in früheren Untersuchungen beschrieben wurde [Wohlgemuth & Stickl, 1980; Metze & Cerci, 1982; Liesenfeld & Mietens, 1988]. Hier besteht dringend ein Bedarf weiterer Untersuchungen und gegebenenfalls der Implementation von zielgruppenspezifischen Interventionsmaßnahmen.

Die Altersverteilung der Fälle zeigt, dass hospitalisierungspflichtige Pertussiserkrankungen nach wie vor vor allem junge Säuglinge bedrohen. Auch schwere Komplikationen treten vorwiegend in dieser Altersgruppe auf. Ein allmählicher Anstieg des Anteils junger Säuglinge,

welche noch nicht direkt durch Impfung geschützt werden können, an den hospitalisierten Kindern könnte ein Zeichen für eine Zunahme der Durchimpfungsrate bei älteren Kindern sein. Um auch junge Säuglinge durch eine sogenannte Herdenimmunität besser zu schützen, ist ein weiterer Anstieg der Durchimpfungsrate erforderlich. In diesem Rahmen muss auch die Empfehlung weiterer Boosterimpfungen im Erwachsenenalter neu erwogen werden.

Nach wie vor ist ein großer Teil der hospitalisierten Kinder im impffähigen Alter nicht oder nicht altersgerecht geimpft. Durch einen altersentsprechenden Impfschutz hätte mehr als die Hälfte der Hospitalisierungen verhindert werden können. Mit den vorhandenen Impfstoffen stehen wertvolle Präventionsmaßnahmen zur Verfügung. Auch unter den Alltagsbedingungen in Deutschland zeigen die gebräuchlichen Impfstoffe eine hohe Effektivität. Dies scheint sowohl für azelluläre als auch für Ganzzellimpfstoffe zu gelten. Ein ausreichender Impfschutz besteht dabei zumindest nach der zweiten Impfung, die populationsbezogene Untersuchung zeigte sogar einen Effekt schon nach der ersten Impfung. Leider werden nach wie vor in den meisten Fällen Impfungen zu spät durchgeführt, wie sowohl die Daten aus dem Telefonsurvey als auch die der Kontrollgruppe der Fall-Kontroll-Studie zeigen. Kaum ein Kind wurde so früh geimpft wie möglich. Da gerade für sehr junge Säuglinge das Risiko einer Hospitalisierung und das Risiko komplikativer Pertussisverläufe am höchsten ist, könnte durch eine Intervention in Hinblick auf eine vermehrte Zeitgerechtigkeit der Impfungen die Inzidenz hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen am wirkungsvollsten reduziert werden. Dies muss ins Bewusstsein von Kinderärzten und Eltern gebracht werden. Neben einer Weiterbildung der Ärzte als wichtiger Multiplikatoren besteht in Deutschland ein erheblicher Bedarf an Impfberatung der Eltern [Kirschner et al., 1997b]. Zudem sollte flächendeckend ein Erinnerungs- bzw. Wiedereinbestellsystem zur Impfung geschaffen werden. Computer-gestützte Impferinnerungen könnten hierbei ein kosteneffektives Mittel zur Erhöhung des Anteils zeitgerechter Immunisierungen und somit der Prävention schwerer Pertussisverläufe sein [Dini, Linkins & Sigafos, 2000].

6 Literaturverzeichnis

Anderson, R.M., May, R.M. (1982). Directly transmitted infectious diseases: control by vaccination. *Science*, 215, 1053-1060.

Aoyama, T. (1996). Acellular pertussis vaccines developed in Japan and their application for disease control. *J Infect Dis*, 174(Suppl 3), S264-S269.

Aoyama, T., Iwata, T., Iwai, H., Murase, Y., Saito, T., Akamatsu, T. (1993). Efficacy of acellular pertussis vaccine in young infants. *J Infect Dis*, 167, 483-486.

Aoyama, T., Murase, Y., Kato, M., Iwai, H., Iwata, T. (1989). Efficacy and immunogenicity of acellular pertussis vaccine by manufacturer and patient age. *Am J Dis Child*, 143, 655-659.

Aoyama, T., Murase, Y., Kato, T., Iwata, T. (1985). Efficacy of an acellular pertussis vaccine in Japan. *J Pediatr*, 107, 180-183.

Aujard, Y., Bedu, A., Baumann, C., Bingen, E. (1995). La coqueluche du nouveau-né. *Méd Mal Infect*, 25 (Spécial), 1268-1271.

Australian Paediatric Surveillance Unit (1999). 6th (1998) Annual Report. Sydney: Big Colour Imaging.

Baker, J.P. (2000). Immunization and the American way: 4 childhood vaccines. *Am J Public Health*, 90, 199-207.

Baron, S., Njamkepo, E., Grimprel, E., Begue, P., Desenclos, J.C., Drucker, J., Guiso, N. (1998). Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 17, 412-418.

Bass, J.W., Zacher, L.L. (1989). Do newborn infants have passive immunity to pertussis? *Pediatr Infect Dis J*, 8, 352-353.

Bernstein, H.H., Rothstein, E.P., Penridge Pediatric Associates, Pichichero, M.E., Green, J.L., Elmwood Pediatrics, Reisinger, K.S., Blatter, M.M., Halpern, J., Arbeter, A.M., Bernstein, D.I., Smith, V., Long, S.S., Rathfon, H., Krause, D.S. (1995). Reactogenicity and immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered as the primary series to 2, 4 and 6 month old infants in the United States. *Vaccine*, 13, 1631-1635.

Bernstein, H.H., Rothstein, E.P., Penridge Pediatric Society, Reisinger, K.S., Blatter, M.M., Arbeter, A.M., Fontana, M.E., Jacobs, J.M., Long, S.S., Rathfon, H., Crayne, O., Krause, D.S. (1994). Comparison of a three-component acellular pertussis vaccine with a whole-cell pertussis vaccine in 15- through 20 month-old infants. *Pediatrics*, 93, 656-659.

Bernstein, H.H., Rothstein, E.P., Pichichero, M.E., Francis, A.B., Kovel, A.J., Disney, F.A., Green, J.L., Marsocci, S.M., Lynd, A.M., Wood, G.C., Schiller, R.P., Girone, J.A., Hipp, T.J., Souder, R.L., Kennedy, T.I., Meschievitz, C.K. (1992). Clinical reactions and immunogenicity of the BIKEN acellular diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine in 4- through 6-year-old US children. *Am J Dis Child*, 146, 556-559.

Beutel, K., Schwebke, F., Schmitt, H.J. (1996). Komplikationen bei stationär behandelten Patienten mit Pertussis im Zeitraum von 1975-1992. *Pädiatr Grenzgeb*, 34, 353-360.

Beutels, P., Bonanni, P., Tormans, G., Canale, F., Cuneo Crovari, P. (1999). An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine*, 17, 2400-2409.

Bigl, S., Kluge, D. (1999). Pertussis - Epidemiologie, Schutzimpfungen und antiepidemische Maßnahmen im Freistaat Sachsen. *Kinderärztl Praxis, Sonderheft Impfen* 2, 57-64.

Binkin, N.J., Salmaso, S., Tozzi, A.E., Scuderi, G., Greco, D. (1992). Epidemiology of pertussis in a developed country with low vaccination coverage: the Italian experience. *Pediatr Infect Dis J*, 11, 653-661.

Black, S. (1997). Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*, 16(4 Suppl), S85-S89.

Blackwelder, W.C., Storsaeter, J., Olin, P., Hallander, H.O. (1991). Acellular pertussis vaccines - Efficacy and evaluation of clinical case definitions. *Am J Dis Child*, 145, 1285-1289.

Blackwelder, W.C., VanRaden, M.J., Deloria, M.A. (1997), Estimation of pertussis vaccine efficacy in the presence of covariates in three randomized trials. *Dev Biol Stand*, 89, 161-166. Basel: Karger.

Blakely, T.A., Mansoor, O., Baker, M. (1999). The 1996 pertussis epidemic in New Zealand: vaccine effectiveness. *N Z Med J*, 113(1085), 118-120.

Bonanni, P. (1999). Demographic impact of vaccination: a review. *Vaccine*, 17(Suppl 3), S120-S125.

Bordet, J., Gengou, O. (1906). Le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur*, 20, 731-741.

Bortolussi, R., Miller, B., Ledwith, M., Halperin, S. (1995). Clinical course of pertussis in immunized children. *Pediatr Infect Dis J*, 14, 870-874.

Butler, N.R., Golding, J., Haslum, M., Stewart-Brown, S. (1982). Recent findings from the 1970 child health and education study: preliminary communication. *J Roy Soc Med*, 75, 781-784.

Centers for Disease Control (1981). Pertussis in the United States, 1979: a look at vaccine efficacy. *J Infect Dis*, 144, 187-190.

Centers for Disease Control (1982). Pertussis surveillance, 1979-1981. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 31, 334-336.

Centers for Disease Control (1984). Pertussis - United States, 1982 and 1983. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 33, 573-575.

Centers for Disease Control (1993). Resurgence of pertussis – United States, 1993. *Morb Mort Wkly Rep MMWR*, 42, 952-960.

Centers for Disease Control (1995). Pertussis - United States, January 1992-June 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 44, 525-529.

Centers for Disease Control (1997). Summary of notifiable diseases, United States 1997- Part 2. *Morb Mort Wkly Rep MMWR*, 46, 48.

Cherry, J.D. (1984). The Epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr Probl Pediatr*, 14(2), 1-78.

Cherry, J.D. (1996). Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Inf Dis*, 174(Suppl.3), 259-263.

Cherry, J.D. (1997). Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials. *Pediatr Infect Dis J*, 16 (4 Suppl), S90-S96.

Cherry, J.D. (1999). Pertussis in the preantibiotic and prevaccine era, with emphasis on adult pertussis. *Clin Infect Dis*, 28(Suppl 2), S107-S111.

Cherry, J.D., Baraff, L.J., Hewlett, E. (1989). The past, present, and future of pertussis – The role of adults in epidemiology and future control [Specialty Conference]. *West J Med*, 150, 319-328.

Cherry, J.D., Brunell, P.A., Golden, G.S., Karzon, D.T. (1988). Report of the Task Force on Pertussis and Pertussis Immunization – 1988. *Pediatrics*, 81(Suppl Pt 2), 933-984.

Cherry, J.D., Heininger, U. (1998). Pertussis and other *Bordetella* infections. In: R.D. Feigin & J.D. Cherry (eds.), *Textbook of pediatric infectious diseases*, 4th edition, (1423-1440). Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney & Tokio: W.B. Saunders.

Christie, C.D.C., Baltimore, R.S. (1989). Pertussis in neonates. *Am J Dis Child*, 143, 1199-1202.

Cimolai, N., Trombley C., O'Neill, D. (1996). Diagnosis of whooping cough: A new era with rapid molecular diagnostics. *Pediatr Emerg Care*, 12, 91-93.

Cone, T.E. (1970). Whooping cough is first described as a disease sui generis by baillou in 1640. *Pediatrics*, 46, 522.

Congeni, B.L., Orenstein, D.M., Nankervis, G.A. (1978). Three infants with neonatal pertussis: because of its atypical presentations, pertussis in the neonate may easily be overlooked. *Clin Pediatr*, 17, 113-118.

Cutts, F.T., Orenstein, W.A., Bernier, R.H. (1992). Causes of low preschool immunization coverage in the United States. *Annu Rev Public Health*, 13, 385-398.

Davis, S.F., Strebel, P.M., Cochi, S.L., Zell, E.R., Hadler, S.C. (1992). Pertussis surveillance - United States, 1989 - 1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 41(SS-8), 11-19.

De Melker, H.E., Conyn-van Spaendonck, M.A.E., Rümke, H.C., Sprenger, M.J.W., Schellekens, J.F.P. (1995). Kinkhoest in Nederland, 1989-1994. *Ned Tijdschr Geneesk*, 139, 1280-1286.

De Melker, H.E., Conyn-van Spaendonck, M.A.E., Rümke, H.C., Wijngaarden, J.K. van, Mooi, F.R., Schellekens, J.F.P. (1997). Pertussis in the Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine. *Emerg Infect Dis*, 3(2), 175-178.

De Melker, H.E., Conyn-van Spaendonck, M.A.E., Schellekens, J.F.P. (1997). Pertussis epidemic 1996 in the Netherlands. IEA European Regional Meeting, Münster, Germany, Sept. 3-6, Abstract 298.

De Serres, G., Boulianne, N., Douville Fradet, M., Duval, B., Centre de santé publique de Québec (1995). Pertussis in Québec: ongoing epidemic since the late 1980s. *Can Commun Dis Rep*, 21, 45-48.

De Serres, G., Boulianne, N., Duval, B., Déry, P., Rodriguez, A.M., Massé, R., Halperin, S. (1996). Effectiveness of a whole cell pertussis vaccine in child-care centers and schools. *Pediatr Infect Dis J*, 15, 519-524.

Decker, M.D., Edwards, K.M. (2000). Acellular pertussis vaccines. *Pediatr Clin North Am*, 47, 309-335.

Decker, M.D., Edwards, K.M., Steinhoff, M.C., Rennels, M.B., Pichichero, M.B., Englund, J.A., Anderson, E.L., Deloria, M.A., Reed, G.F. (1995). Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics*, 96(Suppl), 557-566.

Deen, J.L., Mink, C.A.M., Cherry, J.D., Christenson, P.D., Pinedo, E.F., Lewis, K., Blumberg, D.A., Ross, L.A. (1995). Household contact study of *Bordetella pertussis* infections. *Clin Infect Dis*, 21, 1211-1219.

Dini, E.F., Linkins, R.W., Sigafos, J. (2000). The impact of computer-generated messages on childhood immunization coverage. *Am J Prev Med*, 18(2), 132-139.

Dittmann, G., Guerin, N. (1995). Overview on immunization programmes in the European region. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe.

Dittmann, S. (1996). Strategy for pertussis prevention in the World Health Organization's European Region. *J Infect Dis*, 174(Suppl. 3), 291-294.

Donelli Hampl, S., Olson, L.C. (1995). Pertussis in the young infant. *Semin Respir Infect*, 10, 58-62.

Edelman, K., Nikkari, S., Ruuskanen, O., He, Q., Viljanen, M., Mertsola, J. (1996). Detection of *Bordetella pertussis* by polymerase chain reaction and culture in the nasopharynx of erythromycin-treated infants with pertussis. *Pediatr Infect Dis J*, 15, 54-57.

Edwards, K.M., Meade, B.D., Decker, M.D., Graham, B.S., Mezzatesta, J., Scott, J., Hackell, J. (1993). Adult immunization with acellular vaccine. *JAMA*, 269, 53-56.

Edwards, K.M., Meade, B.D., Decker, M.D., Reed, G.F., Rennels, M.B., Steinhoff, M.C., Anderson, E.L., Englund, J.A., Pichichero, M.E., Deloria, M.A., Deforest, A. (1995). Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: Overview and serologic response. *Pediatrics*, 96(3 Pt 2), 548-557.

Ehregut, W. (1974). Über konvulsive Reaktionen nach Pertussis-Schutzimpfung. *Dtsch Med Wochenschr*, 99, 2273-2279.

- Ehregut, W., Stickl, H., Windorfer, A. (1979). Umfrage: Keuchhustenimpfung. *Pädiatr Praxis*, 21, 427-431.
- Elliott, E.J., Chant, K.G. (1994). Rare disease surveillance. *J Paediatr Child Health*, 30, 463-465.
- Farizo, K.M., Cochi, S.L., Zell, E.R., Brink, E.W., Wassilak, S.G., Patriarca, P.A. (1992). Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980-1989. *Clin Infect Dis*, 14, 708-719.
- Farrington, C.P. (1993). Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol*, 22, 742-746.
- Feldman, S., Perry, S., Andrew, M., Jones, L., Mofitt, J.E. (1992). Comparison of acellular (B type) and whole-cell pertussis-component diphtheria-tetanus-pertussis vaccines as the first booster immunization in 15- to 24-month-old children. *J Pediatr*, 121, 857-861.
- Fine, P.E.M. (1997). Implications of different study designs for the evaluation of acellular pertussis vaccines. *Dev Biol Stand*, 89, 123-133. Basel: Karger.
- Fine, P.E.M., Clarkson, J.A. (1982). The recurrence of whooping cough: possible implications for assessment of vaccine efficacy. *Lancet*, I, 666-669.
- Fine, P.E.M., Clarkson, J.A. (1986). Seasonal influences on pertussis. *Int J Epidemiol*, 15, 237-247.
- Fine, P.E.M., Clarkson, J.A. (1987). Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis*, 5(9), 866-883.
- Finger, H., Wirsing von König, C.H. (1992). Epidemiologie des Keuchhustens. *Gesundh Wes*, 54, 541-545.
- Finger, H., Wirsing von König, C.-H., Tacken, A., Wassilak, S.G.F. (1991). The epidemiological situation of pertussis in the Federal Republic of Germany. *Dev Biol Stand*, 73, 343-355. Basel: Karger.

Fröhlich, J. (1897). Beitrag zur Pathologie des Keuchhustens. Jahrbuch für Kinderheilkunde, 44, 53-63.

Gabler, S., Hoffmeyer-Zlotnik, J.H.P. (eds.) (1997). Stichproben in der Umfragepraxis. Opladen: Westdeutscher Verlag.

Galazka, A. (1992). Control of pertussis in the world. Rapp Trimest Statist Sanit Mond, 45, 238-247.

Gangarosa, E.J., Galazka, A.M., Wolfe, C.R., Phillips, L.M., Gangarosa, R.E., Miller, E., Chen, R.T. (1998). Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: the untold story. Lancet, 351, 356-361.

Giani, G., Hanefeld, F.A., Kries, R. von, Nowak-Göttl, U., Schlipkötter, U., Schlüter, B., Schmitt, H.J., Schuster, A., Wirsing von König, C.H., Zimmerhackl, L.B. (1999). ESPED-Jahresbericht 1998. Monatsschr Kinderheilkunde, 147, 962-970.

Gordon, J.E., Hood, R.I. (1951). Whooping cough and its epidemiological anomalies. Am J Med Sci, 222, 333-361.

Granström, G., Wretling, B., Salenstedt, C.R., Granström, M. (1988). Evaluation of serologic assays for diagnosis of whooping cough. J Clin Microbiol, 26, 1818-1823.

Greco, D., Salmaso, S., Manstrantonio, P., Giuliano, M., Tozzi, A.E., Anemona, A., Ciofi degli Atti, M.L., Giammanco, A., Panei, P., Blackwelder, W.C., Klein, D.L., Wassilak, S.G.F. (1996). A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. N Engl J Med, 334, 341-348.

Grimpel, E., Bégué, P., Anjak, I., Betsou, F., Guiso, N. (1993). Comparison of polymerase chain reaction, culture, and western immunoblot serology for diagnosis of Bordetella pertussis infection. J Clin Microbiol, 31, 2745-2750.

Grob, P.R., Crowder, M.J., Robbins, J.F. (1981). Effect of vaccination on severity and dissemination of whooping cough. Br Med J, 282, 1925-1928.

Guiso, N. (1999). La coqueluche: une maladie d'actualité. *Épidémiologie et physiopathologie. Rev Mal Respir*, 16, 3S169-3S170.

Güris, D., Strebel, P.M., Bardenheier, B., Brennan, M., Tachdjian, R., Finch, E., Wharton, M., Livengood, J.R. (1999). Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis*, 28, 1230-1237.

Guris, D., Strebel, P.M., Tachdjian, R., Bardenheier, B., Wharton, M., Hadler, S.C. (1997). Effectiveness of the pertussis vaccination program as determined by use of the screening method: United States, 1992-1994. *J Infect Dis*, 176, 456-463.

Gustafson, L., Hallander, H.O., Olin, P., Reizenstein, E., Storsaeter, J. (1996). A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med*, 334, 349-355.

Hadler, S.C., Orenstein, W.A. (1997). Public health application of acellular vaccines. *Dev Biol Stand*, 89, 355-361. Basel: Karger.

Hall, S.M., Glickman, M. (1988). British Paediatric Association - The British Paediatric Surveillance Unit. *Arch Dis Child*, 63, 344-346.

Hallander, H.O. (1999). Microbiological and serological diagnosis of pertussis. *Clin Infect Dis*, 28(Suppl 2), S99-S106.

Hallander, H.O., Storsaeter, J., Möllby, R. (1991). Evaluation of serology and nasopharyngeal cultures for diagnosis of pertussis in a vaccine efficacy trial. *J Infect Dis*, 163, 1046-1054.

Halperin, S.A., Bortolussi, R., MacLean, D., Chrisholm, N. (1989a). Persistence of pertussis in an immunized population: results of the Nova Scotia Enhanced Pertussis Surveillance Program. *J Pediatr*, 115, 686-693.

Halperin, S.A., Bortolussi, R., Wort, A.J. (1989b). Evaluation of culture, immunofluorescence, and serology for the diagnosis of pertussis. *J Clin Microbiol*, 27, 752-757.

Halperin, S.A., Smith, B., Russell, M., Hasselback, P., Guasparini, R., Skowronski, D., Meekison, W., Parker, R., Lavigne, P., Barreto, L. (2000). An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine*, 18, 1312-1319.

Halperin, S.A., Wang, E.E.L., Law, B., Mills, E., Morris, R., Déry, P., Lebel, M., MacDonald, N., Jadavji, T., Vaudry, W., Scheifele, D., Delage, G., Duclos, P. (1999). Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997: report of the immunization monitoring program - Active (IMPACT). *Clin Infect Dis*, 28, 1238-1243.

Hansen, F. (1939). Agglutininbildung bei Keuchhusten. *Zeitschr Kinderheilkd*, 60, 181-215.

Hardy, I.R.B., Strebel, P.M., Wharton, M., Orenstein, W.A. (1994). The 1993 pertussis epidemic in Cincinnati - Correspondence. *N Engl J Med*, 331, 1455-1456.

Hartung, K. (1982). Studie zur Epidemiologie der Pertussis-Erkrankungen in der Bundesrepublik 1976 bis 1980. *Der Kinderarzt*, 13, 1847-1850.

He, Q., Mertsola, J. (1997). Epidemiology and prevention of pertussis. *Curr Opin Pediatr*, 9, 14-18.

He, Q., Mertsola, J., Himanen, J.P., Ruuskanen, O., Viljanen, M.K. (1993). Evaluation of pooled and individual components of *Bordetella pertussis* as antigens in an enzyme immunoassay for diagnosis of pertussis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 12, 690-695.

He, Q., Mertsola, J., Soini, H., Viljanen, M.K. (1994). Sensitive and specific polymerase chain reaction assays for detection of *Bordetella pertussis* in nasopharyngeal specimens. *J Pediatr*, 124, 421-426.

He, Q., Viljanen, M.K., Nikkari, S., Lyytikäinen, R., Mertsola, J. (1994). Outcomes of *Bordetella pertussis* infection in different age groups of an immunized population. *J Infect Dis*, 170, 873-877.

Heininger, U. (1996). *Die Neubewertung von Pertussis und Parapertussis*. Thieme: Stuttgart, New York.

- Heininger, U., Cherry, J.D., Eckhardt, T., Lorenz, C., Christenson, P., Stehr, K. (1993). Clinical and laboratory diagnosis of pertussis in the regions of a large vaccine efficacy trial in Germany. *Pediatr Infect Dis J*, 12, 504-509.
- Heininger, U., Cherry, J.D., Stehr, K., Schmitt-Grohé, S., Überall, M., Laussucq, S., Eckhardt, T., Meyer, M., Gornbein, J. (1998). Comparative efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine and Lederle whole-cell component DTP vaccine in German children after household exposure. *Pediatrics*, 102(3), 546-553.
- Heininger, U., Klich, K., Stehr, K., Cherry, J.D. (1997). Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*, 100, 1027(e10).
- Heininger, U., Stehr, K., Cherry, J.D. (1992). Serious pertussis overlooked in infants. *Eur J Pediatr*, 151, 342-343.
- Heininger, U., Stehr, K., Schmidt-Schlämpfer, G., Penning, R., Vock, R., Kleemann, W., Cherry, J.D. (1996). *Bordetella pertussis* infections and sudden unexpected deaths in children. *Eur J Pediatr*, 155, 551-553.
- Heininger, U., Stehr, K., Schmitt-Grohe, S., Überall, M., Lorenz, C., Rost, R., Cherry, J.D. (1995). Der Mikroagglutinationstest – ein einfaches und sensitives Verfahren zur Serodiagnostik von Pertussisinfektionen. *Klin Pädiatr*, 207, 277-280.
- Herzig, P., Hartmann, C., Fischer, D., Weil, J., Kries, R. von, G. Giani, Schroten, H., Wirsing von König, C.H. (1998). Pertussis complications in Germany - 3 years of hospital-based surveillance during the introduction of acellular vaccines. *Infection*, 26, 227-231.
- Hewlett, E.L. (1997). Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. *Pediatr Infect Dis J*, 16(Suppl), S78-S84.
- Hewlett, E.L. (1999). A commentary on the pathogenesis of pertussis. *Clin Infect Dis*, 28(Suppl 2), S94-S98.

Hoffmeyer-Zlotnik, J.H.P. (1994). Eine deutsche Standarddemographie. ZUMA-Nachrichten, 34, 120-127.

Hook, E.B., Regal, R.R. (1995). Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. Epidemiol Rev, 17, 243-263.

Hoppe, J.E. (1996a). Keuchhusten bei Schwangeren und Neugeborenen. Z Geburtsh Neonatol, 200, 241-244.

Hoppe, J.E. (1996b). Update on epidemiology, diagnosis, and treatment of pertussis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 15, 189-193.

Hoppe, J.E. (2000). Neonatal pertussis. Pediatr Infect Dis J, 19, 244-247.

Isacson, J., Trollfors, B., Taranger, J., Zackrisson, G., Lagergård, T. (1993). How common is whooping cough in a nonvaccinating country? Pediatr Infect Dis J, 12, 284-288.

Ivanoff, B., Robertson, S.E. (1997). Pertussis: A worldwide problem. Dev Biol Stand, 89, 3-13. Basel: Karger.

Izurrieta, H.S., Kenyon, T.A., Strebel, P.M., Baughman, A.L., Shulman, S.T., Wharton, M. (1996). Risk factors for pertussis in young infants during an outbreak in Chicago in 1993. Clin Infect Dis, 22, 503-507.

Jenkinson, D. (1988). Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. Br Med J, 296, 612-614.

Keitel, W.A., Edwards, K.M. (1995). Pertussis in adolescents and adults: time to reimmunize? Semin Respir Infect, 10, 51-57.

Keitel, W.A., Muenz, L.R., Decker, M.D., Englund, J.A., Mink, C.A.M., Blumberg, D.A., Edwards, K.A. (1999). A randomized clinical trial of acellular pertussis vaccines in healthy adults: dose-response comparisons of 5 vaccines and implications for booster immunization. J Infect Dis, 180, 397-403.

Kenyon, T.A., Izurieta, H., Shulman, S.T., Rosenfeld, E., Miller, M., Daum, R., Strebel, P.M. (1996). Large outbreak of pertussis among young children in Chicago, 1993: investigation of potential contributing factors and estimation of vaccine effectiveness. *Pediatr Infect Dis J*, 15, 655-661.

Kerr, J.R., Matthews, R.C. (2000). *Bordetella pertussis* infection: pathogenesis, diagnosis, management, and the role of protective immunity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 19, 77-88.

Kirschner, W., Kirschner, R., Koch J. (1997a). Besseren Impfschutz anstreben - Durchimpfungsraten bei Kindern in West- und Ostdeutschland im Jahr 1994. *Kinderärztliche Praxis*, 2, 7-12.

Kirschner, W., Kirschner, R., Koch, J. (1997b). Impfaufklärung verbessert Durchimpfungsraten - Wie beurteilen Mütter und Kinderärzte das Impfen? *Kinderärztliche Praxis*, 2, 13-21.

Kirschner, W., Koch, J. (1995). Durchimpfungsgrade und Impfverhalten bei Kindern in West- und Ostdeutschland im Jahr 1994. *Inf-Fo*, 4, 10-16.

Klein, R., Bocter, N. (1999). Durchimpfung der Schulanfänger in Deutschland - Daten aus der KJGD-Kampagne. *Kinderärztliche Praxis, Sonderheft Impfen* 2, 46-51.

Kloos, W.E., Mohapatra, N., Dobrogosz, W.J., Ezzell, J.W., Manclark, C.R. (1981). Desoxyribonucleotide sequence relationship among *Bordetella* species. *Int J Syst Bacteriol*, 31, 173-176.

Kries, R. von, Heinrich, B., Böhm, O. Windfuhr, A., Helwig, H. (1997). Systemische *Haemophilus-influenzae*-Erkrankungen in Deutschland: 1992-1995. *Monatsschr Kinderheilkd*, 145, 136-143.

Kulenkampff, M., Schwartzman, J.S., Wilson, J. (1974). Neurological complications of pertussis inoculation. *Arch Dis Child*, 49, 46-49.

- Kwantes, W., Joynson, D.H.W., Williams, W.O. (1983). Bordetella pertussis isolation in general practice: 1977-79 whooping cough epidemic in West Glamorgan. *J Hyg Camb*, 90, 149-158.
- Lambert, H.J. (1965). Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent County, Michigan. *Public Health Rep*, 80, 365-369.
- Langkamp, D.L., Davis, J.P. (1996). Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr*, 128, 654-659.
- Laubereau, B., Hermann, M., Weil, J., Schmitt, H.J., Kries, R. von (2001). Durchimpfungsraten bei Kindern in Deutschland 1999. Grundsätzliche Impfbereitschaft, aber Impfungen häufig zu spät und inkomplett. *Monatsschr Kinderheilkd*, 149, 367-372.
- Liesenfeld, U., Mietens, C. (1988). Katamnestische Erhebungen über den Impfstatus von 7176 Kindern in Bochum. *Klin Pädiat*, 200, 120-127.
- Lieu, T.A., Black, S.B., Sorel, M.E., Ray, P., Shinefield, H.R. (1996). Would better adherence to guidelines improve childhood immunization rates? *Pediatrics*, 98(6), 1062-1068.
- Lindgren, C., Milerad, J., Lagercrantz, H. (1997). Sudden infant death and prevalence of whooping cough in the Swedish and Norwegian communities. *Eur J Pediatr*, 156, 405-409.
- Linnemann, C.C., Ramundo, N., Perlstein, P.H., Minton, S.D., Englender, G.S. (1975). Use of pertussis vaccine in an epidemic involving hospital staff. *Lancet*, 2, 540-543.
- Loeffelholz M.J., Thompson, C.J., Long, K.S., Gilchrist, M.J.R. (1999). Comparison of PCR, Culture, and direct fluorescent-antibody testing for detection of Bordetella pertussis. *J Clin Microbiol*, 37, 2872-2876.
- Long, S.S. (1996). Pertussis. In: W.E. Nelson (ed.), *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th edition, (779-784). Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney & Tokio: W.B. Saunders.
- Lu, E., Kirby, R.S., Schutze, G.E. (1996). Pertussis in Arkansas. *J Ark Med Soc*, 92, 623-626.

- Luttinger, P. (1916). The epidemiology of pertussis. *Am J Dis Child*, 12, 290-315.
- Lynn, R., Hall, S.M. (1992). The British Paediatric Surveillance Unit: activities and developmentss in 1990 and 1991. *Commun Dis Rep CDR Rev*, 2(13), R145-R148.
- Marchant, C.D., Loughlin, A.M., Lett, S.M., Todd, C.W., Wetterlow, L.H., Bicchieri, R., Higham, S., Etkind, P., Silva, E., Siber, G.R. (1994). Pertussis in Massachusetts, 1981-1991: Incidence, serologic diagnostics, and vaccine effektiveness. *J Infect Dis*, 169, 1297-1305.
- McKendrick, M.W., Gully, P.R., Geddes A.M. (1980). Protection against pertussis by immunisation. *Br Med J*, 281, 1390-1391.
- Meade, B.D., Mink, C.M., Manclark, C.R. (1990). Serodiagnosis of pertussis. In: C.R. Manclark (ed.), *Proceedings of the sixth international symposium on pertussis*, Bethesda, Maryland, September 26-28, 1990, (322-329). Springfield, VA: U.S. Department of Commerce, National Technical Information Service.
- Mebel, S., Giese, H., Wieczorek, H. (1970). Zur Epidemiologie und Prophylaxe des Keuchhustens in der DDR. *Dtsch Gesundheitsw*,25:548-553.
- Mertsola, J., Ruuskanen, O., Eerola, E., Viljanen, M.K. (1983). Intrafamilial spread of pertussis. *J Pediatr*, 103, 359-363.
- Mertsola, J., Ruuskanen, O., Kuronen, T., Meurman, O., Viljanen, M.K. (1990). Serologic diagnosis of pertussis: evaluation of pertussis toxin and other antigens in enzyme-linked immunosorbent assay. *J Infect Dis*, 161, 966-971.
- Metze, H., Cerci, F. (1982). Ausländerkinder - Problemkinder. *Sozialpädiatrie*, 4(9), 448-450.
- Miller, C.L., Fletcher, W.B. (1976). Severity of notified whooping cough. *Br Med J*, 1, 117-119.
- Miller, D., Wadsworth, J., Diamond, J., Ross, E. (1985). Pertussis vaccine and whooping cough as risk factors in acute neurological illness and death in young children. *Dev Biol Stand*, 61, 389-394.

Miller, D., Wadsworth, J., Ross, E. (1988). Severe neurological illness: further analyses of the British National Childhood Encephalopathy Study. *Tokai J Clin Med*, 13 (Suppl), 145-155.

Miller, D.L., Ross, E.M., Alderslade, R., Bellman, M.H., Rawson, N.S.B. (1981). Pertussis immunisation and serious acute neurological illness in children. *Br Med J*, 282, 1595-1599.

Miller, E. (1999). Overview of recent clinical trials of acellular pertussis vaccines. *Biologicals*, 27, 79-86.

Miller, E., Gay, N.J. (1997). Epidemiological determinants of pertussis. *Dev Biol Stand*, 89, 15-23. Basel: Karger.

Miller, E., White, J.M., Fairley, C.K. (1994). Pertussis vaccination. *Lancet*, 344, 1575-1576.

Mink, C.M., Cherry, J.D., Christenson, P., Lewis, K., Pineda, E., Shlian, D., Dawson, J.A., Blumberg, D.A. (1992). A search for *Bordetella pertussis* infection in university students. *Clin Infect Dis*, 14, 464-471.

Mink, C.M., O'Brien, C.H., Wassilak, S., Deforest, A., Meade, B.D. (1994). Isotype and antigen specificity of pertussis agglutinins following whole-cell pertussis vaccination and infection with *Bordetella pertussis*. *Infect Immun*, 62, 1118-1120.

Mink, C.M., Sirota, N.M., Nugeni, S. (1994). Outbreak of pertussis in a fully immunized adolescent and adult population. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 148, 153-157.

Mortimer, E.A. (1994). Pertussis vaccine. In: S.A. Plotkin & E.A. Mortimer (eds.), *Vaccines*, (91-135). Philadelphia: W.B. Saunders.

Müller, F.M.C., Hoppe, J.E., Wirsing v. König, C.H. (1997). Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. *J Clin Microbiol*, 35, 2435-2443.

Muller, A.S., Leeuwenburg, J., Pratt, D.S. (1986). Pertussis: epidemiology and control. *Bull World health Organ*, 64, 321-331.

- Nelson, J.D. (1978). The changing epidemiology of pertussis in young infants. The role of adults as reservoirs of infection. *Am J Dis Child*, 132, 371-373.
- Nicoll, A., Gardner, A. (1988). Whooping cough and unrecognised postperipartal mortality. *Arch Dis Child*, 63, 41-47.
- Nielsen, A., Larsen, S.O. (1994). Epidemiology of pertussis in Denmark: The impact of herd immunity. *Int J Epidemiol*, 23, 1300-1307.
- Noble, G.R., Bernier, R.H., Esber, E.C., Hardegree, M.C., Hinman, A.R., Klein, D., Saah, A.J. (1987). Acellular and whole-cell pertussis vaccines in Japan. Report of a visit by US Scientists. *J Am Med Assoc*, 257, 1351-1356.
- Ocklitz, H.W., Dittmann, S., Mebel, S., Thilo, W. (1987). Pertussisschutzimpfung ? *Kinderärztl Praxis*, 55, 371-378.
- Olson, L.C. (1975). Pertussis. *Medicine*, 54, 427-469.
- Onorato, I.M., Wassilak, S.G.F. (1987). Laboratory diagnosis of pertussis: the state of the art. *Pediatr Infect Dis J*, 6, 145-151.
- Orenstein, W.A., Bernier, R.H., Dondero, T.J., Hinman, A.R., Marks, J.S., Bart, K.J., Sirotkin, B. (1985). Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull World Health Organ*, 63, 1055-1068.
- Orenstein, W.A., Bernier, R.H., Hinman, A.R. (1988). Assessing vaccine efficacy in the field. Further observations. *Epidemiol Rev*, 10, 212-241.
- Parton, R. (1999). Review of the biology of *Bordetella pertussis*. *Biologicals*, 27, 71-76.
- Patriarca, P.A., Biellik, R.J., Sanden, G., Burstyn, D.G., Mitchell, P.D., Silverman, P.R., Davis, J.P., Manclark, C.R. (1988). Sensitivity and specificity of clinical case definitions for pertussis. *Am J Public Health*, 78, 833-836.

PHLS Public Health Laboratory Service (1997). Seasonal rise in whooping cough. *Commun Dis Rep CDR Wkly*, 7(43), 381, 384.

Pichichero, M.E., Francis, A.B., Blatter, M.M., Reisinger, K.S., Green, J.L., Green, J.L., Marsocci, S.M., Disney, F.A. (1992). Acellular pertussis vaccination of 2-month-old infants in the United States. *Pediatrics*, 89, 882-887.

Pichichero, M.E., Treanor, J. (1997). Economic impact of pertussis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 151, 35-40.

Plotkin, S.A., Cadoz, M. (1997). Acellular vaccine efficacy trials - Letters to the editors (J.D.Cherry). *Pediatr Infect Dis J*, 16(9), 913-914.

Ramsay, M.E.B., Farrington, C.P., Miller, E. (1993). Age-specific efficacy of pertussis vaccine during epidemic and non-epidemic periods. *Epidemiol Infect*, 111, 41-48.

Ranganathan, S., Tasker, R., Booy, R., Habibi, P., Nadel, S., Britto, J. (1999). Pertussis is increasing in unimmunized infants: is a change in policy needed? *Arch Dis Child*, 80, 297-299.

Robert-Koch-Institut (1999a). Beginn eines Impfmonitoring in Deutschland: Erhebung von Impfraten zum Zeitpunkt der Einschulung. *Epidemiol Bull*, 23, 171-173.

Robert-Koch-Institut (1999b). Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten. Teil 5: Impfpräventable Erkrankungen. *Epidemiol Bull*, 19, 139-143.

Robert-Koch-Institut (2000a). Pertussis - zur Situation in Deutschland. *Epidemiol Bull*, 17, 135.

Robert-Koch-Institut (2000b). Pertussis in Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern. *Epidemiol Bull*, 19, 151-152.

Robert-Koch-Institut (2000c). Pertussis in Sachsen-Anhalt. *Epidemiol Bull*, 17, 137-138.

Robert-Koch-Institut (2001). Pertussis im Land Brandenburg im Jahr 2000. *Epidemiol Bull*, 34, 260-261.

Romanus, V., Jonsell, R., Bergquist, S.O. (1987). Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J*, 6, 364-371.

Rosenbauer, J., Herzig, P., Giani, G. (1998). Abschlussbericht des DFG-Forschungsprojektes: Typ 1-Diabetes bei Kindern vor dem 5. Lebensjahr: Schätzung der Inzidenz und Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren. Kennzeichen: He 234/1-1.

Rosenbauer, J., Herzig, P., Kries, R. von, Neu, A., Giani, G. (1999). Temporal, seasonal, and geographical incidence patterns of Type I diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia*, 42, 1055-1059.

Rosenthal, S., Chen, R., Hadler, S. (1996). The safety of acellular pertussis vaccine vs whole-cell pertussis vaccine - a postmarketing assessment. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 150, 457-460.

Salmaso, S., Mastrantonio, P., Wassilak, S.G.F., Giuliano, M., Anemona, A., Giammanco, A., Tozzi, A.E., Ciofi degli Atti, M.L., Greco, D. (1998). Persistence of protection through 33 months of age provided by immunization in infancy with two three-component acellular pertussis vaccines. *Vaccine*, 16(13), 1270-1275.

Sato, Y, Sato, H. (1999). Development of acellular pertussis vaccines. *Biologicals*, 27, 61-69.

Schläpfer, G., Cherry, J.D., Heininger, U., Überall, M., Schmitt-Grohé, S., Laussucq, S., Just, M., Stehr, K. (1995). Polymerase chain reaction identification of *Bordetella pertussis* infections in vaccinees and family members in a pertussis vaccine efficacy trial in Germany. *Pediatr Infect Dis J*, 14, 209-214.

Schmidt, E., Kries, R. von, Herzig, P. (1993). Die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED) -Teil I: Angebot eines Instrumentes für epidemiologische Forschung. *Monatsschr Kinderheilkd*, 141, 758-759.

Schmitt, H.J., Wirsing von König, C. H., Neiss, A., Bogaerts, H., Bock, H.L., Schulte-Wissermann, H., Gahr, M., Schult, R., Folkens, J.U., Rauh, W., Clemens, R. (1996). Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA*, 275, 37-41.

Schmitt, H.J., Wirsing von König, C.H. (1997). Pertussis vaccines 1996. *Bailliere's clinical paediatrics*, 5, 121-156.

Schmitt-Grohé, S., Cherry, J.D., Heininger, U., Überall, M.A., Pineda, E., Stehr, K. (1995). Pertussis in German adults. *Clin Infect Dis*, 21, 860-866.

Schmitz, M., Wassilak, S.G.F., Schulte-Wissermann, H., Wirsing von König, C.H. (1994). Schätzung zur Pertussisinzidenz am linken Niederrhein. *Monatsschr Kinderheilkd*, 142, 41-44.

Siegel, C., Davidson, A., Kafadar, K., Norris, J.M., Todd, J., Steiner, J. (1997). Geographic analysis of pertussis infection in an urban area: A tool for health services planning. *Am J Public Health*, 87(12), 2022-2026.

Ständige Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes (STIKO) (1991). Impfkalender für Kinder und Jugendliche, Stand Juli 1991. *Bundesgesundhbl*, 34(8), 384-388.

Ständige Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes (STIKO) (1994). Ständige Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes (STIKO) - Ergebnisprotokoll der Sitzung am 21. September 1993. *Bundesgesundhbl*, 37(2), 82-84.

Ständige Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes (STIKO) (1995). Ständige Impfkommission (STIKO): Impfeempfehlungen - Stand: April 1995. *Bundesgesundhbl*, 38(11), 450-452.

Ständige Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes (STIKO) (1997). Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut (STIKO) - Stand: März 1997. *Bundesgesundhbl*, 40(8), 296-307.

Ständige Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes (STIKO) (1998). Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut - Stand: März 1998. Bundesgesundhbl, 41(7), 312-321.

Ständige Impfkommission des Bundesgesundheitsamtes (STIKO) (2000). Impfeempfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) am Robert Koch-Institut - Stand: Januar 2000. Dt. Ärzteblatt, 16(Suppl.), 3-18.

Stehr, K., Cherry, J.D., Heininger, U., Schmitt-Grohé, S., Überall, M., Laussucq, S., Eckhardt, T., Meyer, M., Engelhardt, R., Christenson, P., and the Pertussis Vaccine Study Group (1998). A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DtaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics*, 101, 1-11.

Steketee, R.W., Burstyn, D.G., Wassilak, S.G.F., Adkins, W.N., Polyak, M.B., Davis, J.P., Manclark, C.R. (1988). A comparison of laboratory and clinical methods for diagnosing pertussis in an outbreak in a facility for the developmentally disabled. *J Infect Dis*, 157, 441-449.

Stojanov, S., Liese, J., Beloradsky, B.H. (2000). Hospitalization and complications in children under 2 years of age with *Bordetella pertussis* infection. *Infection*, 28, 106-110.

Storsaeter, J., Hallander, H., Farrington, C.P., Olin, P., Möllby, R., Miller, E. (1990). Secondary analyses of the efficacy of two acellular pertussis vaccines in a Swedish phase III trial. *Vaccine*, 8, 457-461.

Sutter, R.W., Cochi, S.L. (1992). Pertussis hospitalizations and mortality in the United States, 1985-1988. Evaluation of the completeness of national reporting. *JAMA*, 267(3), 386-391.

Swidsinski, S., Schlesinger F.L., Mebel, S. (1989). Der Keuchhusten – nicht eradiziert, aber vergessen. *Z Ärztl Fortbildung (Jena)*, 83, 309-312.

Thomas, M.G., Lambert, H.P. (1987). From whom do children catch pertussis? *Br Med J*, 295, 751-752.

Tindberg, Y., Blennow, M., Granström, M. (1999). A ten year follow-up after immunization with a two component acellular pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis*, 18, 361-365.

Tinnion, O.N., Hanlon, M. (2000). Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*, 2, CD001478.

Tormans, G., Van Doorslaer, E., van Damme, E., Clara, R., Schmitt, H.J. (1998). Economic evaluation of pertussis prevention by whole-cell and acellular vaccine in Germany. *Eur J Pediatr*, 157, 395-401.

Trollfors, B., Rabo, E. (1981). Whooping cough in adults. *Br Med J*, 283, 696-697.

Trollfors, B., Taranger, J., Lagergård, T., Lind, L., Sundh, V., Zackrisson, G., Bryla, D.A., Robbins, J.B. (1997). Efficacy of a monocomponent pertussis toxoid vaccine after household exposure to pertussis. *J Pediatr*, 130, 532-536.

Trollfors, B., Taranger, J., Lagergård, T., Lind, L., Sundh, V., Zackrisson, G., Lowe, C.U., Blackwelder, W., Robbins, J.B. (1995). A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. *N Engl J Med*, 333, 1045-1050.

Van Buynder, P.G., Owen, D., Vurdien, J.E., Andrews, N.J., Matthews, R.C., Miller, E. (1999). *Bordetella pertussis* surveillance in England and Wales: 1995-7. *Epidemiol Infect*, 123, 403-411.

Volk, V.K., Gottshall, R.Y., Anderson, H.D., Top, F.H., Bunney, W.E., Gilbert, M.G. (1963). Antibody response to booster dose of diphtheria and tetanus toxoids. *Public Health Rep*, 78, 161-164.

Walker, E., Pinkerton, I.W., Love, W.C., Chaudhuri, A.K.R., Datta, J.B. (1981). Whooping cough in Glasgow 1969-1980. *J Infect*, 3, 150-158.

Weiss, A.A., Hewlett, E.L. (1986). Virulence factors of *Bordetella pertussis*. *Ann Rev Microbiol*, 40, 661-686.

- White, J.M., Fairly, C.K., Owen, D., Matthews, R.C., Miller, E. (1996). The effect of an accelerated immunisation schedule on pertussis in England and Wales. *Commun Dis Rep*, 6, R86-R91.
- Williams I.T., Milton, J.D., Farrell, J.B., Graham, N.M.H. (1995). Interaction of socioeconomic status and provider practices as predictors of immunization coverage in Virginia children. *Pediatrics*, 96, 439-446.
- Williams, I.T., Dwyer, D.M., Hirshorn, E.M., Bonito, R.C., Graham, N.M.H. (1994). Immunization coverage in a population-based sample of Maryland children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 148, 350-356.
- Williams, W.O., Kwantes, W., Joynson, D.H.M., Burell-Davis, L., Dajda, R. (1981). Effect of a low vaccination uptake on a large community. *Br Med J*, 282, 23-26.
- Windorfer, A., Gerdes, J.P., Schulz, W. (1987). Durchimpfungsgrad bei Schulanfängern in Niedersachsen Geburtsjahrgänge 1977 bis 1979. *Deutsches Ärzteblatt*, 84, B1400-B1402.
- Winsnes, R. (1988). Serologic responses to pertussis. In: A.C. Wardlow & R. Parton (eds.), *Pathogenesis and immunity in pertussis*, (283-307). Chichester: J. Wiley & Sons.
- Wirsing von König, C.H. (1992). Methoden mikrobiologischer Keuchhustendiagnostik (in Beziehung zur klinischen Symptomatik). Stuttgart: Hippokrates.
- Wirsing von König, C.H. (1994). Keuchhusten - Mikrobiologie, Epidemiologie, Prophylaxe. *Deutsche Apotheker Zeitung*, 134(40), 3818-3822.
- Wirsing von König, C.H., Gounis, D., Laukamp, S., Bogaerts, H., Schmitt, H.J. (1999). Evaluation of a single-sample serological technique for diagnosing pertussis in unvaccinated children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 18, 341-345.
- Wirsing von König, C.H., Postels-Multani, S., Bock, H.L., Schmitt, H.J. (1995). Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet*, 346, 1326-1329.

Wirsing von König, C.H., Postels-Multani, S., Borgaerts, H., Bock, H.L., Laukamp, S., Kiederle, S., Schmidt, H.J. (1998). Factors influencing the spread of pertussis in households. *Eur J Pediatr*, 157, 391-394.

Wirsing von König, C.H., Schmitt, H.J. (1996). Epidemiologic aspects and diagnostic criteria for a protective efficacy field trial of a pertussis vaccine. *J Infect Dis*, 174(Suppl3), 281-286.

Wohlgemuth, M., Stickl, H. (1980). Infektionskrankheiten und Impfschutz bei Kindern ausländischer Arbeitnehmer - Teil 2: Schutzimpfungen. *Sozialpädiatrie*, 2(10), 384-388.

World Health Organization (1991). Report of a WHO Meeting on the case definition of pertussis. Document MIM/EPI/PERT/91.1. Geneva: World Health Organization.

World Health Organization - Regional Office for Europe (1996). Operational targets for EPI diseases. EUR/ICP/CMDS 01 01 14 Rev.1. Copenhagen: World Health Organization.

World Health Organization (1998). Pertussis. *Bull World Health Organ*, 76 (Suppl.2), 137-138.

World Health Organization (1999). Pertussis vaccines - WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, 74, 137-143.

Wortis, N., Strebel, P.M., Wharton, M., Bardenheier, B., Hardy, I.R.B. (1996). Pertussis deaths: Report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993. *Pediatrics*, 97, 607-612.

Wright, S.W., Edwards, K.M., Decker, M.D., Zeldin, M.H. (1995). Pertussis in adults with persistent cough. *JAMA*, 273, 1044-1046.

Yaari, E., Yafe-Zimmerman, Y., Schwartz, S.B., Slater, P.E., Shvartzman, P., Andoren, N., Branski, D., Kerem, E. (1999). Clinical manifestations of bordetella pertussis infection in immunized children and young adults. *Chest*, 115, 1254-1258.

Zimmerman, R.K., Wald, E.R., Ahwesh, E.R. (1996). Pertussis, pertussis vaccine, and care of exposed persons. *J Am Board Fam Pract*, 9, 422- 434.

Zimmermann, H., Desgrandchamps, D., Schubiger, G. (1995). The Swiss Paediatric Surveillance Unit (SPSU). *Soz Präventivmed*, 40, 392-395.

Anhang

Anhang A: Publikationen

Anhang B: Erhebungsinstrumente

Anhang A: Publikationen

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

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

Pertussis in Germany: Regional differences in management and vaccination status of hospitalized cases

P. Juretzko ¹, T. Fabian-Marx ¹, B. Haastert ¹, G. Giani ¹, R. von Kries ², and
C.H. Wirsing von König ³

1 Department of Biometrics and Epidemiology of the German Diabetes Research Institute at
the Heinrich-Heine-University of Düsseldorf, Germany

2 Institute of Social Paediatrics and Adolescent Medicine, Ludwig-Maximilians-University,
München, Germany

3 Institute for Hygiene and Laboratory Medicine, Klinikum Krefeld, Germany

Abstract

The incidence of pertussis requiring hospitalization in children younger than 16 years was estimated by the use of an active surveillance-system. Of special interest were differences between West and East Germany following different vaccination strategies before reunification.

In 1997 and 1998, 754 pertussis cases required a total of 11,151 hospital inpatient days. The incidence of hospitalized pertussis was 2.68 / 100,000 person years. It was significantly higher in East than in West Germany. In East Germany an unusually high percentage of hospitalized cases was found in children aged 6-15 years (45% versus 13% in West Germany).

The difference may either be due to a different perception of the disease in the two regions or to an increased immunity induced by prior disease or vaccination. In East Germany, pertussis was rare until reunification and has increased significantly since then. Older children may thus represent a population at risk, without previous exposure to pertussis antigens.

Introduction

Pertussis is a highly contagious disease causing severe complications especially in early infancy. About 20-40 million cases each year are estimated to occur worldwide [1].

Vaccination is the most effective means of pertussis control. Before reunification in 1990 different vaccination policies were followed in West Germany (former FRG) and in East Germany (former GDR). In the GDR, pertussis vaccination was compulsory [2]. Due to concerns about possible neurological sequelae, pertussis vaccination in West Germany was only recommended between 1975 and 1991 for certain risk groups [3] and vaccine coverage dropped to less than 10% [4]. Since 1991, pertussis vaccination has been generally recommended for all infants in the German vaccination guidelines [4]. Data from a school entrance survey in 1996 to 1998, covering the birth cohorts of 1990 to 1992, showed a higher vaccine coverage in East Germany (80%) than in West Germany (40%) [5,6]. After the licensing of acellular pertussis vaccines for primary vaccination in Germany in 1995 [7], the acceptance of pertussis vaccination increased in both parts of the country. German vaccine guidelines for infants recommend an immunization schedule at 3, 4, and 5 months with a booster dose between 12 and 15 months [8,9] but recently another booster vaccination has been recommended for children between 11 and 18 years [10].

Pertussis is not a notifiable disease in Germany, and thus little is known about its epidemiological development in East and West Germany in recent years. To obtain this information, all hospitalized cases of pertussis in Germany were surveyed.

The incidence of pertussis cases requiring hospitalization and the incidence of pertussis related complications (pneumonia, apnoea, encephalopathy, seizures, death) in children younger than 16 years was estimated using a nation-wide hospital-based active surveillance system, the 'Surveillance Unit for Rare Paediatric Diseases' (ESPED) [11]. Differences between East and West Germany in the year of reporting, age, gender and nationality were recorded and the vaccination status of hospitalized children was investigated. Finally, various laboratory methods for pertussis diagnosis were compared.

Methods

Reporting system

Monthly report cards listing 12 diseases were sent by ESPED to all paediatric departments in Germany. The number of hospitalized children younger than 16 years with pertussis in the study month was reported. Cards had to be returned even if there were no new patients with pertussis. A questionnaire was sent to the paediatric department for each reported case requesting information about the child such as sex, date of birth, nationality, place of residence, reasons for admission, clinical symptoms, complications and the results of laboratory tests. Another questionnaire, filled out by the child's parents, gave additional information about vaccination status, medical history and pertussis exposure before hospitalization. Questionnaires with incomplete information were followed up by a telephone interview.

Case definition

The following case definition was used, based on the information from the questionnaire. A case was considered to be probable if at least two of the three criteria 'typical clinical symptoms', 'positive serology' and 'typical white blood cell count' were met. Clinical symptoms or a positive serology alone made the case definition as tentative. The criterion 'positive serology' was not considered as sufficient to define a case as confirmed, because each hospital used its own laboratory to perform serologic tests, and methods as well as criteria for a positive test result differed markedly. A positive culture, PCR or positive direct immunofluorescence test confirmed the case. All cases that did not meet these definitions were excluded from further analysis. The criteria were applied after the receipt of the questionnaire, and two members of our work group decided whether the case definition was met or not.

Typical clinical symptoms were defined as a cough lasting for at least 14 days or a paroxysmal cough with whoops lasting for at least 4 days. When exposed to a confirmed case, a cough of at least 7 days or a paroxysmal cough with whoops of any duration was accepted as typical. In children younger than 6 months, apnoea was also regarded as a typical clinical symptom.

Typical white blood cell count. In infants younger than 6 months, leucocytosis of more than 20,000/mm³ was regarded as typical for pertussis. For the age groups 6-12 months, 1-6 years

and 6-15 years the numbers were 17,500, 14,500 and 10,000/mm³, respectively. A lymphocytosis of at least 75% in infants and of at least 60% in older children was accepted as a typical sign.

All serology results from ELISA or indirect immunofluorescence assays (IFA) were accepted as reported by the hospitals.

Analytical and statistical methods

Crude point and interval estimates (95%-confidence intervals (CI)) of incidence rates were calculated assuming Poisson distribution. A direct standardization for age and gender with the German population at 31st December 1997 as a reference was used to compare incidences. To adjust for confounding and effect modification multivariate Poisson regression models were fitted to the data. For contingency tables a χ^2 -test or Fisher's two-sided exact test was performed to test for homogeneity hypotheses. As the variables age and length of hospitalization could not be assumed to be normally distributed, the two-sided nonparametric Wilcoxon rank-sum test was used to compare subgroups. A p-value of less than 0.05 was considered as statistically significant. Statistical analyses were performed with SAS (Release 6.11).

Results

From January 1997 to December 1998, 895 cases of pertussis requiring hospitalization were reported to ESPED. The following cases were not included in the study, 58 where another pathogen was found (e.g. *Bordetella parapertussis*), 35 where no questionnaire was available, and 48 that did not meet the case definition. Thus, 754 cases (84.2%) remained for further analysis. In 27.3% of these patients pertussis was considered to be a confirmed diagnosis, in 59.7% a probable and in 13% a tentative diagnosis (Table 1).

Incidence of pertussis

The crude incidence of hospitalized pertussis cases in children younger than 16 was estimated at 2.68 / 100,000 person years (py) for the whole period of observation. In East Germany it was significantly higher than in West Germany (4.5 versus 2.36 / 100,000 py, standardized for age and gender) (Table 2). From 1997 to 1998 the standardized incidence of pertussis cases requiring hospitalization significantly decreased from 3.18 / 100,000 py to 2.17 / 100,000 py (Table 2). During this period, no seasonal pattern was observed.

Nationality

590 children (78.2%) were German, 154 children (20.4%) had other nationalities. For 10 children (1.3%) nationality was unknown. All children were German residents. The median age was lower in non-German children (median, 3 months; mean, 18.1 ± 37.1 months) than in German children (median, 4 months; mean, 33.7 ± 51.4 months) [$p < 0.001$]. The standardized incidence of pertussis requiring hospitalization was significantly lower in German children than in children of other nationalities (2.42 versus 4.28 / 100,000 py, standardized for age and gender) (Table 2). For West Germany the incidence rate was 2.01 for German children versus 4.21 / 100,000 py for other nationalities. In East Germany, only a small percentage of children (2%) were non-German, and thus only 6 cases in non-Germans were reported. Due to the low numbers, the difference between German and non-German children observed in East Germany (4.38 versus 7.15 / 100,000 py) was statistically not significant.

Age distribution

Table 3 shows the classified age distribution of hospitalized children with pertussis in East and West Germany and for the whole country. Approximately 70% of all hospitalized pertussis cases were infants and 60% of all hospitalized pertussis cases were younger than 6

months. The distribution of the age groups showed significant differences between East and West Germany [$p < 0.001$]. In East Germany the median age was much higher (mean, 62.7 ± 63.5 months; median, 32 months) than in West Germany (mean, 20.4 ± 38.4 months; median, 3 months) [$p < 0.001$]. Only 34% of cases reported by paediatricians in East Germany were younger than 6 months compared to 68% in the West. In the East 25% of patients were older than 9 years (4% in West Germany). Although the number of hospitalized infants was smaller in East Germany, the age-specific incidence (43.22 / 100,000 py) was also higher in this age group compared with West Germany (31.28 / 100,000 py) [$p < 0.001$].

Multivariate analysis

To adjust for confounding variables and effect modification a multivariate Poisson regression model with the independent variables 'year of report' (1997, 1998), 'region' (West Germany, East Germany), 'age' (classified into four age groups), 'nationality' (German, other), and 'gender' was fitted into the data. An interaction term between 'region' and 'age less than 1 year' was also included in the model. The goodness-of-fit was 98% compared to the saturated model including all interactions between two and three variables. All variables other than 'gender' showed a significant influence on the incidence of pertussis requiring hospitalization, thus confirming the results of the univariate analyses (Table 4).

Length of hospitalization

During the observation period, 11,151 inpatient days due to pertussis were reported. The mean length of hospitalization was 14.9 days (median, 13 days), and was significantly longer in East Germany (mean, 17.4 ± 11.3 days; median, 16 days) than in West Germany (mean, 14.2 ± 10.0 days; median, 12 days) [$p < 0.001$]. The difference was statistically significant in all age groups (mean, 0-11 months: 22.1 versus 15.7 days [$p < 0.001$]; 1-5 years: 16.5 versus 9.4 days [$p < 0.001$]; 6-9 years: 14.3 versus 8.4 days [$p < 0.001$]; 10-15 years: 12.1 versus 8.0 days [$p = 0.025$]). This difference was also found for both children with complications (mean, 20.7 versus 17.5 days [$p = 0.01$]) and those without complications (mean, 14.8 versus 11.6 days [$p < 0.001$]). From 1997 to 1998 the duration of hospitalization decreased by approximately one day in both parts of Germany without achieving statistical significance.

Distribution of complications

A total of 329 (44%) of all 754 cases had at least one typical complication and this proportion was the same in West and East Germany; 60% of complications were observed in infants younger than 6 months. Pneumonia was the most common (212 (28%)), and seven cases required assisted ventilation. Apnoea was present in 155 cases (21%), with 27 cases requiring assisted ventilation. Seizures (19 (2,5%)) and encephalopathy (16 (2,1%)) were less frequent (Table 5). A two months old infant died of pertussis. Another death was reported in a 4 week old infant with a neural tube defect, but bacterial meningitis was regarded as the primary cause of death. The estimated incidence of pertussis complications was 1.17 / 100,000 py. The incidence estimates for pneumonia, apnoea, seizures and encephalopathy were 0.75, 0.55, 0.07 and 0.06 / 100,000 py, respectively (Table 6). A significantly higher incidence of pertussis complications was found in East Germany (2.04 versus 1.03 / 100,000 py standardized for age and gender) (Table 6). The age-specific difference was higher in children older than 9 years (0.65 [95%-CI: 0.37 - 1.06] versus 0.09 [95%-CI: 0.04 - 0.18] / 100,000 py). Pertussis-related pneumonia was more frequent in East German children (1.43 [95%-CI: 1.12 - 1.81] / 100,000 py) than in West German children (0.61 [95%-CI: 0.51 - 0.72] / 100,000 py). For other complications significant differences in incidence were not found. Suspected pneumonia was the reason for hospital admission in 49% of cases in East Germany, and in 37% in West Germany [$p < 0.001$]. This diagnosis was confirmed in 60% in both regions.

Vaccination status

In 691 (91.6%) of the 754 pertussis cases vaccination status was known, in 63 (8.4%) unknown. On admission, 155 (22.4%) of the 691 children with known vaccination status were younger than 2 months and therefore too young to be vaccinated. Of the 536 children eligible for at least one vaccination 79.3% had not been vaccinated at all and only 4.5% had been vaccinated according to the recommendations (Table 7) [8,9]. No significant difference was observed between German and non-German children. 441 children would have been eligible for at least two and 361 children for at least three vaccinations. In this last group 272 children (75.3%) were not vaccinated and only 18 (5%) had a vaccination history complying with the guidelines. The percentage of children appropriately immunized for their age was higher in East than in West Germany. This result was valid for all children old enough to be vaccinated (9% versus 2.8%, [$p = 0.005$]) as well as for those eligible for at least three vaccinations (9.9%

versus 2.5%, [p=0.002]). The difference was evident in children older than 5 years (16.2% versus 1.6%, [p=0.004]), whereas in younger children no significant difference was observed (Table 7).

Laboratory methods

In 58.6% of all cases a serological test was performed. Serology was used more frequently in East (88.8%) than in West Germany (49.9%) [p<0.001]. Moreover, positive results were significantly more often found in the East (82.4%) than in the West (64.8%) [p<0.001]. In both regions serology was used preferentially in children older than 1 year [West: p<0.001; East: p=0.004]. In East Germany more than 80% of children in all age groups received a serological test. In West Germany the percentage increased with age from 44% in infants to 84% in children older than 9 years.

No significant differences in the detection of *Bordetella pertussis* by culture, direct immunofluorescence test and/or PCR were observed in both parts of the country. In East Germany these methods, usually attempted in infants [p<0.001], were used in 39.1% of cases compared to 44.6% in West Germany [p=0.19]. A positive result was found in 60% of cases independent of the region.

Discussion

Our data provide an insight into the epidemiological situation of pertussis in Germany. During the two-year observation period 11.151 days of hospitalization due to pertussis were recorded, resulting in an incidence of 2.68 / 100,000 py. Pertussis thus is a disease of major public health relevance despite increasing vaccine coverage. The data reveal considerable differences between East and West Germany.

The incidence of hospitalized pertussis with or without complications was significantly higher in East than in West Germany. This was observed in all age groups, but the greatest difference was seen in older children. In East Germany an unusually high percentage of hospitalized cases was found in children aged 6-15 years (45%). This age distribution has not been reported from other countries, even in those with high vaccine coverage. In most countries infants younger than 6 months represented 60-70% of hospitalized cases. In the United States the age group of 5-19 years represented only about 4% of all hospitalized cases [12,13] and is similar to the age distribution found in West Germany. The differences between East and West Germany may be due either to a different perception of the disease or to the rate of immunity induced by prior disease or prior vaccination. In East Germany, pertussis was reported in very low numbers until reunification, and it has significantly increased during recent years [14,15]. Thus, 6-15 year old children may represent a population at risk, either because they have had no previous exposure to pertussis antigens or because of waning immunity after primary vaccination. Recent data from the Robert Koch Institute also show a resurgence of pertussis in older East German children [14,15], who may be a source of infection for younger children. This could partly explain the observed higher incidence of hospitalized pertussis cases in East Germany. The introduction of another booster vaccination into the recommendations is the first step to counter this problem.

In East Germany the incidence of pertussis requiring hospitalization was almost twice as high as in West Germany (4.5 versus 2.36 / 100,000 py, standardized for age and gender).

However, several biases may have contributed to the observed difference in incidences. The active surveillance system ESPED can only identify hospitalized children with pertussis. Since the hospitalization rate in Germany is not known, an assessment of 'real' pertussis incidence from these data is not possible. Experiences from other countries have shown that there are large differences in hospitalization rates. For example in the USA (a country with high vaccine coverage) it is approximately 40% [12,13], in the Netherlands (a country with nearly complete immunization) it is 52% [16], while in Great Britain it was less than 10% in

the 1970s when there was decreasing acceptance of pertussis vaccination [17,18]. A previous survey in 1982 estimated the hospitalization rate at 3.1% for West Germany [19]. These discrepancies could lead to the conclusion that pertussis is regarded to be a more severe disease in countries with a high vaccine coverage. Accordingly, children with pertussis might be admitted less frequently to hospitals in countries with low vaccine coverage. Due to the historically higher vaccine coverage in East Germany, children with pertussis may be admitted to hospitals more frequently than in West Germany, thus offering a possible explanation for the higher incidence of hospitalizations due to pertussis found in the East. Moreover, data of the German Federal Bureau of Statistics (Krankenhausstatistik 1997) show a generally higher frequency of hospitalizations in children under 15 years in East than in West Germany. However, as the percentage of hospitalized children with pertussis showing typical complications was identical in both regions, the difference in incidences cannot only be due to a different admission rate.

Children with complicated pertussis are usually hospitalized and thus this study provides a realistic estimation of the incidence of disease. Even using an active surveillance system it is possible to underestimate the true incidence. In similar studies [20,21] completeness of ascertainment as assessed by capture-recapture analysis [22] was about 70-80%. It is possible that part of the observed difference in pertussis incidences between East and West is due to a traditionally higher reporting rate in East Germany.

Differences between West and East Germany were also observed in terms of diagnostic strategies. An indication for serological tests is more often seen in the East. Frequent use of serology may have led to a greater detection rate of pertussis cases in East Germany and therefore may partly explain the difference in incidences observed. Overall, it seems necessary to standardize diagnostic procedures and to establish guidelines for the clinical and laboratory diagnosis of the disease [23].

This study also provided some other interesting results. First of all, the average length of hospitalization was higher in East Germany than in West Germany. This is valid for all age groups and for children with and without complications. In contrast to this finding the average length of hospitalization in paediatric units in general shows no difference between East and West Germany (Federal Bureau of Statistics). One possible reason is a different patient management in the two regions. In the light of a growing necessity to reduce costs this is an important finding. However, evaluation is difficult, because clinical parameters such as comorbidity and outcome measures were not investigated.

Second, comparing the distribution in the population, non-German children were overrepresented among hospitalized cases in both regions. A previous study also showed a higher percentage of non-German children within pertussis cases detected in outpatient clinics [19]. A possible explanation seems to be a lower vaccine coverage in this group, as observed in previous investigations in Germany [24-26]. There are, however, no recent data about vaccine coverage in Germany in relation to different nationalities. If additional data should show that non-German children have a lower vaccine coverage, this group should be specifically targeted for vaccination.

The observed decline in pertussis incidence from 1997 to 1998 is probably reflecting the epidemic cycle of pertussis. This is supported by the findings of a pilot study with decreasing incidence of hospitalized pertussis cases with defined complications from 1993 to 1996 [27]. If only those cases meeting the definition of the pilot study are analyzed, 1997 is an epidemic year. Although the observational period is still too short, our findings for Germany are consistent with the reported epidemic cycle length of pertussis of about 3-4 years [28-30]. A final observation is noteworthy. Only 9% (East Germany) and 2.8% (West Germany) of hospitalized children old enough to be immunized were vaccinated according to the guidelines. During the two year observation period, 509 children, who were not vaccinated according to the recommendations, spent 7,117 days in hospital. Thus, a large percentage of hospital admissions due to pertussis may have been prevented by adequate vaccination. Both East and West Germany are still far from reducing the pertussis incidence below 1 / 100,000 person years set as a goal by the WHO [31].

References

1. World Health Organization. Pertussis vaccines – WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 1999; **74**: 137-44.
2. Robert Koch-Institut. Zur situation der wichtigen infektionskrankheiten. Teil5: impfpräventable erkrankungen. Epidemiol Bull 1999; **19**: 139-43.
3. STIKO. Ständige impfkommision des bundesgesundheitsamtes (STIKO). Ergebnisprotokoll der sitzung am 21. September 1993. Bundesgesundhbl 1994; **37**: 82-4.
4. STIKO. Impfeempfehlungen der ständigen impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. Stand: Juli 1991. Impfkalendar für kinder und jugendliche. Bundesgesundhbl 1991; **34**: 384-8.
5. Klein R, Bocter N. Durchimpfung der schulanfänger in Deutschland. Daten aus der KJGD-kampagne. Kinderärztliche Praxis 1999; Sonderheft Impfen **2**: 46-51.
6. Robert Koch-Institut. Beginn eines impfmonitoring in Deutschland: erhebung von impfraten zum zeitpunkt der einschulung. Epidemiol Bull 1999; **23**: 171-3.
7. STIKO. Ständige impfkommision (STIKO): impfeempfehlungen. Stand: April 1995. Bundesgesundhbl 1995; **38**: 450-2.
8. STIKO. Impfeempfehlungen der ständigen impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. Stand: März 1997. Bundesgesundhbl 1997; **40**: 296-307.
9. STIKO. Impfeempfehlungen der ständigen impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. Stand: März 1998. Bundesgesundhbl 1998; **41**: 312-21.
10. STIKO. Impfeempfehlungen der ständigen impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut. Stand: Januar 2000. Dt. Ärzteblatt 2000; **16** (Suppl.), 3-18.
11. Schmidt E, Kries R von, Herzig P. Die erhebungseinheit für seltene pädiatrische erkrankungen in Deutschland (ESPED). Monatsschrift Kinderheilkunde 1993; **141**: 758-9.

12. Davis SF, Strebel PM, Cochi SL, Zell ER, Hadler SC. Pertussis surveillance - United States, 1989-1991. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992; **41** (SS-8): 11-9.
13. Farizo KM, Cochi SI, Zell ER, Brink EW, Wassilak SG, Patriarca PA. Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980-1989. *Clin Infect Dis* 1992; **14**: 708-19.
14. Robert Koch Institut. Pertussis - zur situation in Deutschland. *Epidemiol Bull* 2000; **17**: 135.
15. Robert Koch Institut. Pertussis in Brandenburg und Mecklenburg-Vorpommern. *Epidemiol Bull* 2000; **19**: 151-2.
16. De Melker HE, Conyn-van Spaendonck MAE, Schellekens JFP. Pertussis epidemic 1996 in the Netherlands. Münster, Germany: IEA European Regional Meeting, 1997 Sep 3-6: Abstract 298.
17. Miller CL, Fletcher WB. Severity of notified whooping cough. *Br Med J* 1976; **1**:117-9.
18. Williams WO, Kwantes W, Joynson DHM. Effect of low pertussis vaccination uptake on a large community. *Br Med J* 1981; **282**: 23-6.
19. Hartung K. Studie zur epidemiologie der pertussis-erkrankungen in der Bundesrepublik 1976 bis 1980. *Der Kinderarzt* 1982; **13**: 1847-50.
20. Kries R von, Heinrich B, Böhm O, Windfuhr A, Helwig H. Systemische Haemophilus-influenzae-erkrankungen in Deutschland: 1992-1995. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1997; **145**: 136-43.
21. Rosenbauer J, Herzig P, Kries R von, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal and geographical incidence patterns of Type 1 Diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia* 1999; **42**: 1055-9.
22. Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995; **17**: 243-63.

23. Müller FMC, Hoppe JE, Wirsing von König CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art 1997. *J Clin Microbiol* 1997; **35**: 2435-43.
24. Liesenfeld U, Mietens C. Katamnestic erhebungen über den impfstatus von 7176 kindern in Bochum. *Klin Pädiat* 1988; **200**: 120-7.
25. Metzke H, Cerci F. Ausländerkinder – Problemkinder. *Sozialpädiatrie* 1982; **4**: 448-50.
26. Wohlgemuth M, Stickl H. Infektionskrankheiten und impfschutz bei kindern ausländischer arbeitnehmer – Teil 2: Schutzimpfungen. *Sozialpädiatrie* 1980; **2**: 384-8.
27. Herzig P, Hartmann C, Fischer D, Weil J, Kries R von, 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**: 227-31.
28. Güris D, Strebel PM, Bardenheier B, Brennan M, Tachdjian R, Finch E, Wharton M, Livengood JR. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999; **28**: 1230-7.
29. Mebel S, Giese H, Wiczorek H. Zur epidemiologie und prophylaxe des keuchhustens in der DDR. *Dtsch Gesundheitsw* 1970; **25**: 548-53.
30. White JM, Fairley CK, Owen D, Matthews RC, Miller E. The effect of an accelerated immunisation schedule on pertussis in England and Wales. *Comm Dis Rep* 1996; **6**: R86-91.
31. World Health Organization. Expanded programme on immunization. Global Advisory Group meeting, 14-18 October, Antalya, Turkey. Geneva: World Health Organization, 1992.

Table 1. Confirmation of diagnosis of pertussis

Classification of diagnosis	Criteria	Number	Proportion (%)
Confirmed	Culture or direct immunofluorescence test or PCR positive	206	27,3
Probable	Clinical symptoms <u>and</u> typical white blood cell count	174	23,1
	<i>or</i> Clinical symptoms <u>and</u> positive serology	87	11,5
	<i>or</i> Positive serology <u>and</u> typical white blood cell count	28	3,7
	<i>or</i> Clin. symptoms <u>and</u> pos. serology <u>and</u> typ. white blood cell count	161	21,4
Tentative	<u>only</u> clinical symptoms	75	10,0
	<i>or</i> <u>only</u> positive serology	23	3,1
Total		754	100

Table 2. Incidence of pertussis requiring hospitalization (univariate analysis)

6.1 Variable		Person years at risk	Incidence / 100,000 py *	95% CI †	Standardized‡ Incidence/100,000 py *	95% CI †
Global analysis		28.134.937	2.68	[2.49 ; 2.88]	2.70	[2.51 ; 2.89]
Year	1997	14.109.070	3.18	[2.89 ; 3.49]	3.23	[2.93 ; 3.53]
	1998	14.025.867	2.17	[1.94 ; 2.43]	2.17	[1.93 ; 2.42]
Region	West Germany	23.243.093	2.47	[2.28 ; 2.68]	2.36	[2.17 ; 2.55]
	East Germany	4.891.844	3.66	[3.14 ; 4.24]	4.50	[3.82 ; 5.19]
Nationality	German	24.884.856	2.37	[2.18 ; 2.57]	2.42	[2.22 ; 2.61]
	Other	3.250.081	4.74	[4.02 ; 5.55]	4.28	[3.61 ; 4.96]
Age/gender	0	Male	825.553	31.86	[28.12 ; 35.95]	
	1 - 5	Male	4.132.873	0.85	[0.59 ; 1.18]	
	6 - 9	Male	3.859.984	1.17	[0.85 ; 1.56]	
	10 - 15	Male	5.622.499	0.55	[0.37 ; 0.78]	
	0	Female	781.993	33.50	[29.57 ; 37.82]	
	1 - 5	Female	3.921.321	0.89	[0.62 ; 1.24]	
	6 - 9	Female	3.660.694	1.28	[0.94 ; 1.71]	
	10 - 15	Female	5.330.020	0.68	[0.47 ; 0.94]	

* Person years

† Confidence interval

‡ Standardized for age and gender; reference population: Germany 1998

Table 3. Age-stratified distribution of hospitalized pertussis cases - Comparison of East and West Germany

Age group	East Germany	West Germany	Germany
	Number (%)	Number (%)	Number (%)
< 6 months	60 (33,5)	388 (67,5)	448 (59,4)
6 - 11 months	20 (11,2)	57 (9,9)	77 (10,2)
1 - 5 years	18 (10,1)	52 (9,0)	70 (9,3)
6 - 9 years	36 (20,1)	56 (9,7)	92 (12,2)
10 - 15 years	45 (25,1)	22 (3,8)	67 (8,9)
Total	179 (100)	543 (100)	754 (100)

Table 4. Multivariate analysis of the incidence of pertussis requiring hospitalization (Poisson regression)

Variable		Regression coefficient		Relative Risk		p
		[95%CI]		[95%CI]		
Intercept		-10.64	[-10.99 ; -10.30]			< 0.001
Year	1997	0.41	[0.26 ; 0.56]	1.51	[1.30 ; 1.75]	< 0.001
	1998			1.00		
Region	West Germany	-1.44	[-1.71 ; -1.16]	0.24	[0.18 ; 0.31]	< 0.001
	East Germany			1.00		
Age [years]	< 1	3.40	[3.06 ; 3.76]	30.08	[21.24 ; 42.84]	< 0.001
	1-5	0.53	[0.19 ; 0.87]	1.70	[1.20 ; 2.39]	0.002
	6-9	0.73	[0.41 ; 1.05]	2.07	[1.51 ; 2.86]	< 0.001
	10-15			1.00		
Nationality	German	-0.72	[-0.90 ; -0.54]	0.49	[0.41 ; 0.58]	< 0.001
	Other			1.00		
Gender	Male	-0.08	[-0.23 ; 0.06]	0.92	[0.80 ; 1.06]	0.266
	Female			1.00		
Interactions	Age <1 * region	0.98	[0.62 ; 1.34]	2.67	[1.86 ; 3.83]	< 0.001

Goodness-of-fit: 98.0 %

Table 5. Complications - Comparison of East and West Germany

	East Germany		West Germany		Germany	
	Number	Proportion *	Number	Proportion *	Number	Proportion*
		%		%		%
Pneumonia	70	39.1%	142	24.7%	212	28.1%
Apnoea	21	11.7%	134	23.3%	155	20.6%
Seizures	4	2.2%	15	2.6%	19	2.5%
Encephalopathy	1	0.6%	15	2.6%	16	2.1%
Death	-	-	2	0.4%	2	0.3%

* Proportion of hospitalized children

Table 6. Incidence of complications (univariate analysis)

Variable		Incidence/100,000 py*	95% CI	Standardized incidence † /100,000 py*	95% CI
Global analysis	All complications	1.17	[1.05 ; 1.30]	1.18	[1.05 ; 1.31]
	Pneumonia	0.75	[0.66 ; 0.86]	0.76	[0.66 ; 0.86]
	Apnoea	0.55	[0.47 ; 0.64]	‡	
	Seizures	0.07	[0.04 ; 0.11]	‡	
	Encephalopathy	0.06	[0.03 ; 0.09]	‡	
Year	1997	1.43	[1.24 ; 1.64]	1.45	[1.25 ; 1.66]
	1998	0.91	[0.75 ; 1.08]	0.91	[0.75 ; 1.06]
Region	West Germany	1.08	[0.95 ; 1.22]	1.03	[0.90 ; 1.16]
	East Germany	1.59	[1.26 ; 1.99]	2.04	[1.58 ; 2.51]
Nationality	German	1.04	[0.91 ; 1.17]	1.06	[0.93 ; 1.19]
	Other	2.09	[1.62 ; 2.65]	1.89	[1.44 ; 2.34]
Age	0	14.68	[12.87 ; 16.68]	14.68 §	[12.81 ; 16.55]
	1 - 5	0.35	[0.23 ; 0.50]	0.35 §	[0.22 ; 0.48]
	6 - 9	0.55	[0.39 ; 0.74]	0.55 §	[0.38 ; 0.71]
	10 - 15	0.22	[0.14 ; 0.33]	0.22 §	[0.13 ; 0.31]

* Person years

† Standardized for age and gender

‡ Number too small

§ Standardized for gender

Table 7. Vaccination status of children eligible for at least one vaccination (with known vaccination history)

Vaccination status	West Germany			East Germany			Germany		
	0-5 years	6-15 years	Total	0-5 years	6-15 years	Total	0-5 years	6-15 years	Total
Not vaccinated	257 (77.6%)	59 (96.7%)	316 (80.6%)	54 (77.1%)	55 (74.3%)	109 (75.7%)	311 (77.6%)	114 (84.4%)	425 (79.3%)
Less than recommended	64 (19.3%)	1 (1.6%)	65 (16.6%)	15 (21.4%)	7 (9.5%)	22 (15.3%)	79 (19.7%)	8 (5.9%)	87 (16.2%)
According to guidelines	10 (3.0%)	1 (1.6%)	11 (2.8%)	1 (1.4%)	12 (16.2%)	13 (9.0%)	11 (2.7%)	13 (9.6%)	24 (4.5%)
Total	462	61	523	70	74	144	401	135	536

Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by an active hospital-based surveillance
in Germany

P. Juretzko ¹, R. von Kries ², M. Hermann ², C.H. Wirsing von König ³, J. Weil ⁴,
G. Giani ¹

- 1 Department of Biometrics and Epidemiology of the German Diabetes Research Institute at the Heinrich-Heine-University of Düsseldorf, Germany
- 2 Institute of Social Pediatrics and Adolescent Medicine, Ludwig-Maximilians-University, München, Germany
- 3 Institute of Hygiene and Laboratory Medicine, Klinikum Krefeld, Germany
- 4 GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Belgium

Sources of financial support:

This work was mainly funded by the German Research Association (DFG). The telephone survey was supported by grants from SmithKline Beecham Pharmaceuticals.

Correspondence:

Petra Juretzko, Siebengebirgsallee 171, 50939 Köln, Germany. Phone: 0049221-463814.

Email: zepenowski@t-online.de.

Prof. Guido Giani, Abteilung für Biometrie und Epidemiologie, Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut an der Heinrich-Heine-Universität, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf, Germany. Phone: 0049211-3382258. Fax: 0049211-3382677. Email: giani@ddfi.uni-duesseldorf.de.

Prof. Dr. Rüdiger von Kries, Institut für Soziale Pädiatrie und Jugendmedizin, Ludwig-Maximilians-Universität, Heiglhofstr. 63, 81377 München, Germany. Phone: 004989-71009314. Fax: 004989-71009-315. Email: ag.epi@lrz.uni-muenchen.de.

Abstract:

We estimated the effectiveness of complete and partial pertussis immunization in Germany, a country with predominant use of acellular vaccine, in preventing pertussis cases requiring hospitalization. Vaccine effectiveness was estimated using the screening method. Vaccine coverage of children born between June 1996 and December 1998 was assessed by a telephone survey. Data about hospitalized pertussis cases in 1997-1998 and about cases with pertussis complications in 1997-2000 were acquired by a nationwide active hospital-based surveillance system. Age-adjusted vaccine effectiveness of completed primary vaccination was estimated at 99.8% [95%-CI: 98.9% - 100%]. After one immunization vaccine effectiveness was as high as 68.0% [95%-CI: 45.6% - 81.1%], increasing to 91.8% [95%-CI: 84.7% - 95.7%] after the second vaccination. Vaccine effectiveness was even slightly higher for pertussis with complications. Thus, acellular pertussis vaccine is highly effective, even after partial immunization, in preventing hospitalizations due to pertussis.

Introduction:

Pertussis is a vaccine-preventable disease in which the majority of severe complications occur in infants, and particularly in those under six months of age [1,2]. Most national schedules recommend primary vaccination with three doses in the first six months of life, thus vaccination is incomplete during the highest risk period for severe complications. Moreover, relatively little data is available on the protection from partial pertussis immunization under field conditions [3,4].

Recently published coverage data showed that late vaccination is a problem in Germany [5] with completion of primary pertussis vaccination series delayed in about 80% of children. A similar situation is found to a greater or lesser extent in other countries as well [6,7]. Thus, the question, whether partial immunization offers at least some protection against complications, is of particular importance.

To improve coverage against pertussis, in 1995 Germany became the first country outside of Japan to license less reactogenic acellular pertussis DTaP vaccines for primary vaccination. This was followed by a sharp increase in vaccine coverage (DTP-3 at 24 months rose from 49% in 1994 to 91% in 1997) [5]. Since 1995 several DTaP vaccines have been licensed for primary. Currently 90% of primary vaccination is given with acellular vaccines (Institute of Medical Statistics, Munich).

Vaccine efficacy of acellular vaccine has been estimated at about 70-90% in several controlled trials [8-12], depending on the immunization schedule, case definition and other aspects of study design [13,14]. Likewise, there are studies investigating the effectiveness of pertussis vaccines under field conditions [15-19]. Nevertheless, most of these studies investigated whole-cell vaccine. There is still a lack of data about the effectiveness under broad use of acellular vaccine. Therefore, this study was conducted to assess the effectiveness

of pertussis vaccine after partial as well as completed primary immunization series in preventing hospitalizations due to pertussis under field conditions in Germany, where an acellular vaccine program has been established since 1995.

Methods:

Vaccine effectiveness was estimated using a modified screening method [20]. Vaccination status in children hospitalized because of pertussis was compared with the vaccination status of a random sample of the German population of the same birth cohort.

Report system:

Surveillance of hospitalized pertussis cases was performed using ESPED (Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland) [21], which is a nation-wide hospital-based surveillance system for rare pediatric diseases in Germany. Monthly report cards soliciting admissions for up to 12 diseases are sent to all pediatric departments in Germany. Pertussis in children younger than 16 years was included on the card between January 1997 and December 2000: in 1997 and 1998 all admissions were solicited; in 1999 and 2000 the case definition was restricted to children with at least one of the following complications: pneumonia, apnea, encephalopathy, seizures, and death. Cards have to be returned even if there are no new patients with pertussis.

A questionnaire was sent to the pediatric department for each case requesting information on demographic, clinical, and laboratory findings as well as the number of pertussis vaccinations received and the type of vaccine used (acellular, whole-cell). We used the national recommendations for pertussis vaccination to determine if children were age-appropriately vaccinated at the time of onset of pertussis; in contrast to the United States in Germany primary vaccination with three doses is recommended at 2, 3, 4 months of age and a booster between the 12th and 15th month [22,23].

Questionnaires with incomplete information were followed up by a telephone interview.

Case definition:

The following case definition was used, based on the information from the questionnaire. A pertussis case was defined by at least one of the following: 'typical clinical symptoms', 'positive serology', positive culture, PCR or positive direct immunofluorescence test. All cases that did not meet this definition were excluded from further analysis. The criteria were applied after the receipt of the questionnaire, and two members of our work group decided whether the case definition was met or not.

Typical clinical symptoms were defined as a cough lasting for at least 14 days or a paroxysmal cough with whoops lasting for at least 4 days. When exposed to a confirmed case, a cough of at least 7 days or a paroxysmal cough with whoops of any duration was accepted as typical. In children younger than 6 months, apnea was also regarded as a typical clinical symptom.

All serology results from ELISA or indirect immunofluorescence assays (IFA) were accepted as reported by the hospitals.

Pertussis vaccination coverage:

The most recent national vaccine coverage data for Germany is for children born between June 1996 and December 1998 [5]. It was performed using an established random digit dialing (RDD) methodology [24] by the Infratest Institute (Munich, Germany) between July and September 1999. An initial telephone call was made to screen for families willing to participate. Parents were recontacted by a trained interviewer and asked to read the dates and brand names of vaccinations from the relevant pages of their child's vaccination booklet. If records were unreadable parents were asked to send a photocopy of the relevant pages, to give contact details of their pediatrician and to sign a declaration authorizing the pediatrician to release vaccination information. If no vaccination booklet was available the parents were

asked whether the child had been vaccinated. If the child had been vaccinated parental consent was sought to approach the pediatrician for the vaccination information.

Vaccine effectiveness calculation:

Vaccine effectiveness (VE) is defined as one minus the relative risk for disease in vaccinated compared to unvaccinated people. This definition is equivalent to the screening method proposed by Orenstein using the formula: $VE = (PPV-PCV)/[(1-PCV)*PPV]$, where PCV is the proportion of cases vaccinated, and PPV the proportion of the population vaccinated, respectively [20].

Because the vaccine effectiveness VE can alternatively be written as $1-OR$ with OR being the odds ratio of pertussis vaccination comparing hospitalized cases with the entire population, we used logistic regression to calculate age-adjusted interval estimates (95%-confidence intervals (CI)) of vaccine effectiveness [25]. The application of this method is justified because, as a result of the low prevalence of hospitalization due to pertussis, any statistical dependency between the random sample of the population and hospitalized pertussis cases will be negligible.

For the estimation of vaccine effectiveness, only children were included who were eligible for at least one vaccination (at least 2 months of age). The proportion of the population vaccinated was estimated from the national coverage data. Vaccination status on the first of March 1999 was considered as relevant for the comparison with hospitalized children with pertussis, because with this setting all children in the survey were at least 2 months of age and the age distribution was comparable to the children hospitalized with pertussis.

To ensure that the coverage estimates matched the population from which the hospitalized cases are derived only those cases born between June 1996 and December 1998 were included in the calculation of vaccine effectiveness. Vaccine effectiveness was separately

estimated for pertussis requiring hospitalization using data from hospitalized cases of 1997 and 1998, and for pertussis with defined complications using the data of hospitalized children with complications from 1997 to 2000. Statistical analyses were performed with SAS (Release 6.12).

Results:

Hospitalized cases:

From January 1997 to December 1998, 895 hospitalized pertussis cases younger than 16 years were reported. 59 cases with a different pathogen (e.g. *Bordetella parapertussis*), and 35 cases where no questionnaire was available had to be excluded. 48 (6.0%) of the remaining 801 cases did not meet the case definition. 224 children were not born during the relevant time period. Finally, 529 cases born between June 1996 and December 1998 remained for further analysis (table 1).

Vaccination status of hospitalized children with pertussis:

371 children were eligible for at least one vaccination (2 months or older). Information about vaccination status was available for 349 children. 319 cases (91,4%) met the clinical pertussis definition, 213 (61,0%) the laboratory case definition and 183 (52,4%) both definitions. Only 8 of 349 children (2,3%) were vaccinated according to the German guidelines, and 268 (76,8%) were not immunized. Of the 73 children aged 6 months or more with known vaccination status 71 (97%) had not received at least 3 doses of pertussis vaccine.

In 29 cases the type of vaccine used was unknown. 24 of these children had been vaccinated once and 5 children twice. Only 3 children had been vaccinated with whole cell vaccine, all had received a single dose.

Defined complications:

From 1997 to 2000 a total of 462 cases with defined complications meeting the case definition were reported. There were 202 cases in 1997, 126 cases in 1998, 81 cases in 1999, and 53 cases in 2000. 49 cases had to be excluded for the following reasons: 4 cases because

of double reporting, 44 cases not due to *Bordetella pertussis* or without defined complications, and 1 case that did not meet the case definition. 209 were not born during the relevant time period June 1996 to December 1998. Thus 253 children remained for further analysis.

The complications most commonly reported in these children were apnea (151 cases) and pneumonia (143 cases). In addition, 10 cases of encephalopathy, 16 cases with seizures, and two deaths were reported. There were 152 children (60%) old enough to be vaccinated at least once (2 months). In 13 of these children vaccination status was unknown. Only 6 (4.3%) of the remaining 139 children were vaccinated according to the German immunization guidelines and 114 cases (82%) were unvaccinated. 85 (55.9%) of 152 cases were reported in 1997, 55 (36.2%) in 1998, 10 in 1999 (6.6%) and only 2 (1.3%) in 2000, respectively.

Vaccine coverage in Germany and vaccines used:

From 24,292 households screened, 1,384 (5.7%) had a child born on 1st June 1996 or later, of which 818 (59%) participated in the second interview. A similar reporting rate was observed using the random digit dialing technique in the USA (66.3%) [26]. There were no selection/rejection biases on the basis of gender, age, socio-economic or geographic characteristics, or household composition of participants and non-participants (data not shown). After completion of the second stage data were available for 667 children with known vaccination status and who were born between June 1996 and December 1998.

By the age of six months 89.1% of children had received at least one dose of pertussis vaccine but only 34.3% had completed primary vaccination at that time. At the age of 12 months about 95% of children had been vaccinated at least once and 84.1% had completed primary vaccination.

At 1st of March 1999 (the relevant date for calculation of vaccine effectiveness), the age range of children in the telephone survey was 2 to 32 months. Table 3 shows that 611 of 667 children (91.6%) had received at least one vaccination and 511 of 627 children (81.5%) old enough to have completed primary vaccination had received 3 or 4 doses of vaccine. The type of vaccine was available in 519 cases, 481 of them (92.7%) had been vaccinated with acellular vaccine, 22 (4.2%) with both acellular and whole cell vaccine and only 17 (3.1%) exclusively with whole cell vaccine. A total of 1559 doses of acellular vaccine were given to 503 children. In 89.1% the three-component vaccine (pertussis toxoid, filamentous haemagglutinine, pertactin) Infanrix DTaP™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart) was used, mostly in a fixed combination with Hib- and or IPV-Vaccine. The two-component vaccine (pertussis toxoid, filamentous haemagglutinine) of Pasteur-Mérieux MSD (Pac Mérieux, Tetravac™ or Pentavac™) contributed to 7.9% of doses. Other acellular vaccines were used in less than 2% each.

Vaccine effectiveness:

a) Pertussis requiring hospitalization in 1997-1998

Vaccine effectiveness was estimated for all hospitalized children old enough to have received the first pertussis immunization (at least two months of age). 371 of 529 hospitalized pertussis cases met this criterion. In 22 cases vaccination status was unknown. Thus, 349 cases remained for the analysis of vaccine effectiveness.

The age-adjusted vaccine effectiveness of 3 doses of acellular vaccine was estimated at 99.8% and the effectiveness of 4 doses at 98.6%. After one immunization vaccine effectiveness was 68.0%, and it increased to 91.8% after the second vaccination (table 4).

Estimates of vaccine effectiveness calculated for the subgroups meeting the clinical case definition, the laboratory case definition and both definitions did not differ significantly, being 99,6%, 99,8% and 99,6% after the third vaccination.

b) Hospitalized pertussis with defined complications

A total of 152 of 253 pertussis cases with defined complications were 2 months or older at the time of hospitalization. Vaccination status was unknown for 13 cases. Thus, 139 cases remained for the analysis of vaccine effectiveness.

Age-Adjusted vaccine effectiveness for hospitalization with pertussis complications was 75.6% after the first dose, 95.9% after the second dose, 100% after three doses, and 98.6% after the booster dose (table 4). No child with pertussis complications was hospitalized during the study just after finishing primary immunization and before receiving the booster dose.

Sensitivity analyses:

In 22 hospitalized children with pertussis the vaccination status was unknown. Assuming that all of them had been vaccinated according to the German vaccination guidelines, age-adjusted vaccine effectiveness after the first dose of vaccine was 68.7% [95%-CI: 46.3% - 81.7%], after the second dose 88.8% [95%-CI: 79.9% - 93.9%], after the third dose 96.7% [95%-CI: 93.6% - 98.4%], and after the booster dose 97.3% [95%-CI: 83.9% - 99.9%], respectively.

For the effectiveness against pertussis with severe complications the corresponding estimates were 73.8% [95%-CI: 50.7% - 86.4%] after the first dose, 92.8% [95%-CI: 83.9% - 97.2%] after the second dose, 98.3% [95%-CI: 95.6% - 99.5%] after the third dose, and 92.7% [95%-CI: 73.3% - 98.3%] after the booster dose.

Discussion:

Estimates of acellular pertussis vaccine effectiveness outside controlled trials are still rare. Our data show, that vaccine effectiveness of pertussis vaccine for completed primary vaccination (3 doses) was as high as 99.8% [95%-CI: 98.3% - 100%] in children between 2-32 months at risk of hospitalization. The small decrease in the point estimate of vaccine effectiveness observed with an additional booster dose may be a random effect or due to a dilution with older children.

Even partial pertussis immunization is effective with protection against hospitalization at 68% after one dose and 91.8% after two doses. This is important given that infants are at the highest risk of complications at a time when they will at best be only partially immunized. We found no post licensure studies, for either whole cell or acellular vaccines, addressing the issue of partial versus complete immunization with hospitalization as an end point.

Our estimates of vaccine effectiveness of complete primary immunization were higher than in efficacy studies of acellular vaccines [8-12]. This is due to the fact that we assessed vaccine effectiveness for pertussis requiring hospitalization. Previous investigations dealing with hospitalizations found a similar effectiveness for complete primary immunization with whole cell vaccine [3,26-28].

The estimates of vaccine effectiveness were even slightly higher for hospitalized cases with defined complications. Although these differences were not statistically significant they are in line with previous observations showing that pertussis vaccine shows higher effectiveness for complicated disease [12,29].

The number of unvaccinated children among hospitalized pertussis cases in our study (80% of the children eligible for at least one vaccination) was higher than in studies from Canada (49.5%) and the United States (25% of all cases) [30,31]. This may be explained by a delay in

vaccination in Germany [5] accounting for a higher number of unvaccinated children exposed. Alternatively, this could be explained by the high effectiveness of partial immunization with the acellular vaccines used in Germany. Though, previous investigations hint at a lower hospitalization rate for children with pertussis in Germany compared to other nations [29,32]. If only severer cases were hospitalized in Germany, a higher percentage of unvaccinated children could be explained by a higher effectiveness of pertussis vaccine against severe disease [12,29].

Several potential sources of bias were considered. In similar studies completeness of ascertainment through the hospital pediatricians, as assessed by capture-recapture analysis, was about 50-80% [33-36]. Reporting bias by severity of disease – only the most severe cases are reported - cannot be excluded as pertussis has been described to be milder in vaccinated than in unvaccinated individuals [37,38], this would account for an overestimation of vaccine effectiveness. However, analyses of the reported cases by size of reporting hospitals suggests that there are rather some pediatricians that simply do not report pertussis cases at all (data not shown).

By beginning the observation period in January 1997 we missed a low number of cases hospitalized in 1996. However, age-adjusted estimates of vaccine effectiveness would only be influenced if immunization status of missed cases differed from that of children of the same age group hospitalized later. As vaccine coverage in Germany was nearly unchanged from 1996 to 1998, this bias is unlikely. Moreover, only a few children were hospitalized with pertussis in 1996, this year being a “low” during the epidemic cycle, as our data and data of another study [39] revealed. This earlier study investigated hospitalizations because of pertussis complications in Germany from 1993 to 1996. In the second half of 1996 only three children younger than 12 months of age were reported with pertussis complications, all of them were younger than 3 months [39]. Assuming that all of them had been exactly 2 months

of age and were immunized on-schedule with one dose, vaccine effectiveness in preventing hospitalized pertussis cases with complications would still be 72,4% instead of 75,6% after the first pertussis immunization (data not shown). As no child hospitalized during the end of 1996 was old enough to have received more than one vaccination, the estimates of the effectiveness of 2-4 immunizations are uninfluenced.

Participation rate in the telephone survey was 59%. Participants did not differ significantly from non-participants with regard to sociodemographics [5], but participants may be more interested in the health of their own children. Vaccine coverage may therefore be lower in children of non-participants and overestimation of vaccine coverage would tend to increase vaccine effectiveness. However, the effect of this bias is small: assuming that vaccine coverage in non-participants was half that in participants, the effectiveness after three doses would still be still 99.2% [95%-CI: 94.2%-99.9%] (data not shown).

Although the net effect of the different biases is difficult to assess, their influence on the results is likely to be limited. Therefore, pertussis vaccination with acellular vaccines is effective under field conditions as well as in the setting of controlled trials. This is valid not only for completed primary vaccination series but importantly even for partial immunization.

Conclusion: Since the effectiveness of acellular vaccine is high, many hospitalized pertussis cases could be prevented. A high effectiveness was observed after partial pertussis immunization for pertussis requiring hospitalization. The fact that vaccine-induced immunity was found after the first pertussis vaccination and severe pertussis cases mostly occur in young infants emphasizes the importance of initiating primary vaccination on time.

References:

1. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Fifth edition. New York: Churchill Livingstone, 2000.
2. Benneson AS, editor. Control of communicable diseases manual. Sixteenth edition. Washington: American Public Health Association, 1995.
3. Nielsen A, Larsen SO. Epidemiology of pertussis in Denmark: the impact of herd immunity. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 1300-7.
4. Van Buynder PG, Owen D, Vurdien JE, Andrews NJ, Matthews RC, Miller E. Bordetella pertussis surveillance in England and Wales: 1995-7. *Epidemiol Infect* 1999; 123: 403-11.
5. Laubereau B, Hermann M, Schmitt HJ, Weil J, von Kries K. Durchimpfungsraten bei Kindern in Deutschland 1999: Grundsätzliche Impfbereitschaft, aber Impfungen häufig zu spät und inkomplett. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001; 149: 367-72.
6. Therre H, Baron S. Pertussis immunisation in Europe - the situation in Europe in late 1999. *Eurosurveillance* 2000; 5(1): 6-10.
7. CDC. National, state, and urban area vaccination coverage levels among children July 1999-June 2000. <http://www.cdc.gov/nip/coverage>.
8. Greco D, Salmaso S, Manstrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, Ciofi degli Atti ML, Giammanco A, Panei P, Blackwelder WC, Klein DL, Wassilak SGF. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. *N Engl J Med* 1996; 334: 341-8.
9. Heininger U, Cherry JD, Stehr K, Schmitt-Grohé S, Überall M, Laussucq S, Eckhardt T, Meyer M, Gornbein J. Comparative efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine and Lederle whole-cell component DTP vaccine in German children after household exposure. *Pediatrics* 1998; 102(3): 546-53.

10. Salmaso S, Mastrantonio P, Wassilak SGF, Giuliano M, Anemona A, Giammanco A, Tozzi AE, Ciofi degli Atti ML, Greco D. Persistence of protection through 33 months of age provided by immunization in infancy with two three-component acellular pertussis vaccines. *Vaccine* 1998; 16(13): 1270-5.
11. Schmitt HJ, Wirsing von König CH, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schulte-Wissermann H, Gahr M, Schult R, Folkens JU, Rauh W, Clemens R. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996; 275: 37-41.
12. Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, Lind L, Sundh V, Zackrisson G, Lowe CU, Blackwelder W, Robbins JB. A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine. *N Engl J Med* 1995; 333: 1045-50.
13. Cherry JD. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: S90-6.
14. Fine, PEM. Implications of different study designs for the evaluation of acellular pertussis vaccines. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 123-33. Basel: Karger.
15. Baron S, Njamkepo E, Grimpel E, Begue P, Desenclos JC, Drucker J, Guiso N. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 412-8.
16. Guris D, Strebel PM, Tachdjian R, Bardenheier B, Wharton M, Hadler SC. Effectiveness of the pertussis vaccination program as determined by use of the screening method: United States, 1992-1994. *J Infect Dis* 1997; 176: 456-63.
17. Blakely TA, Mansoor O, Baker M. The 1996 pertussis epidemic in New Zealand: vaccine effectiveness. *N Z Med J* 1999; 113: 118-20.
18. Van Buynder PG, Owen D, Vurdien JE, Andrews NJ, Matthews RC, Miller E. Bordetella pertussis surveillance in England and Wales: 1995-7. *Epidemiol Infect* 1999; 123: 403-11.

19. Kenyon TA, Izurieta H, Shulman ST, Rosenfeld E, Miller M, Daum R, Strebel PM. Large outbreak of pertussis among young children in Chicago, 1993: investigations of potential contributing factors and estimation of vaccine effectiveness. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 655-61.
20. Orenstein WA, Bernier RH, Dondero TJ, Hinman AR, Marks JS, Bart KJ, Sirotkin B. Field evaluation of vaccine efficacy. *Bull WHO* 1985; 63: 1055-68.
21. Schmidt E, Kries R von, Herzig P. Die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 1993; 141: 758-9.
22. STIKO. Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut – Stand: März 1998. *Bundesgesundhbl* 1998; 41: 312-21.
23. STIKO. Impfempfehlungen der Ständigen Impfkommision (STIKO) am Robert Koch-Institut – Stand: Juli 2001. *Epidemiol Bull* 2001; 28: 203-18.
24. Gabler S, Hoffmeyer-Zlotnik JHP, editors. *Stichproben in der Umfragepraxis*. Opladen: Westdeutscher Verlag, 1997.
25. Farrington CP. Estimation of vaccine effectiveness using the screening method. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 742-6.
26. Fine PEM, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of pertussis vaccines. *Rev Infect Dis* 1987; 9, 866-83.
27. Walker E, Pinkerton IW, Love WC, Chaudhuri AKR, Datta JB. Whooping cough in Glasgow 1969-1980. *J Infect* 1981; 3: 150-8.
28. McKendrick MW, Gully PR, Geddes AM. Protection against pertussis by immunisation. *Br Med J* 1980; 281: 1390-1.
29. Farizo KM, Cochi SI, Zell ER, Brink EW, Wassilak SG, Patriarca PA. Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980-1989. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 708-19.

30. Halperin SA, Wang EEL, Law B, Mills E, Morris R, Déry 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 : 1238-43.
31. Güris D, Strebel PM, Bardenheier B, Brennan M, Tachdjian R, Finch E, Wharton M, Livengood JR. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1230-7.
32. Hartung K. Studie zur Epidemiologie der Pertussis-Erkrankungen in der Bundesrepublik 1976 bis 1980. *Der Kinderarzt* 1982; 13: 1847-50.
33. Kries R von, Heinrich B, Böhm O, Windfuhr A, Helwig H. Systemische Haemophilus-influenzae-Erkrankungen in Deutschland: 1992-1995. *Monatsschr Kinderheilkd* 1997; 145: 136-43.
34. Rosenbauer J, Herzig P, Kries R von, Neu A, Giani G. Temporal, seasonal and geographical incidence patterns of Type 1 Diabetes mellitus in children under 5 years of age in Germany. *Diabetologia* 1999; 42: 1055-9.
35. Giani G, Hanefeld FA, von Kries R, Nowak-Göttl U, Schlipkötter U, Schlüter B, Schmitt HJ, Schuster A, Wirsing von König CH, Zimmerhackl LB. ESPED-Jahresbericht 1998. *Monatsschr Kinderheilkd* 1999; 147: 962-70.
36. Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. *Epidemiol Rev* 1995; 17: 243-63.
37. Bortolussi R, Miller B, Ledwith M, Halperin S. Clinical course of pertussis in immunized children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 870-4.

38. 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: 1254-8.
39. Herzig P, Hartmann C, Fischer D, Weil J, Kries R von, Giani G, Schroten H, Wirsing von König CH. Pertussis complications in Germany - 3 years of hospital-based surveillance during the introduction of acellular vaccines. *Infection* 1998; 26: 227-31.

Table 1: Study population

895	Reported cases < 16 years
59	excluded because of infection with another pathogen (i.e. B.parapertussis)
35	excluded due to lacking questionnaire
48	did not meet the case definition
224	children were not born in the relevant time period
529	Cases considered for further analyses

Table 2: Vaccination status of hospitalized pertussis cases born 06/96 - 12/98

Age (month)	Total	Number of doses					
		Unknown	0	1	2	3	4
0-1	158	3	155	0	0	0	0
2-3	185	10	153	21	1	0	0
4-5	105	4	63	30	8	0	0
6-11	71	8	43	11	8	1	0
12-32	10	0	9	0	0	0	1
Total	529	25	423	62	17	1	1

Table 3: Telephone-Survey: Age distribution and vaccination status

Age (month)	Total	Number of doses					
		Unknown	0	1	2	3	4
2-3	40	0	26	11	3	0	0
4-5	46	0	3	18	17	8	0
6-11	136	0	11	2	25	97	1
12-32	445	0	16	8	16	162	243
Total	667	0	56	39	61	267	244

Table 4: Age-adjusted effectiveness of pertussis vaccine in children of at least 2 months

Doses	Hospitalized children with and without defined complications 1997-1998		Hospitalized children <u>with</u> defined Complications 1997- 2000	
	Vaccine effectiveness (age-adjusted)	95%-CI*	Vaccine effectiveness (age-adjusted)	95%-CI*
1 dose	68.0 %	[45.6 - 81.1]	75.6%	[53.6 - 87.4]
2 doses	91.8 %	[84.7 - 95.7]	95.9%	[89.1 - 98.8]
3 doses	99.8 %	[98.9 - 100.0]	100%	[99.2 - 100.0]
4 doses	98.6 %	[91.5 - 99.9]	98.6%	[91.1 - 99.9]

* 95%-confidence interval

Anhang B: Erhebungsinstrumente

1. ESPED-Meldekarte
2. Klinikanschreiben
3. Klinikfragebogen 1997-1998
4. Klinikfragebogen 1999-2000
5. Mahnung an die Kliniken
6. Fallelternanschreiben
7. Fallelternfragebogen
8. Mahnung an die Falleltern
9. Anschreiben der Einwohnermeldeämter
10. Anschreiben der Kontrolleltern
11. Kontrollelternfragebogen
12. Anschreiben des Hausarztes
13. Hausarztfragebogen

1. ESPED-Meldekarte

ESPED – Meldekarte

Dezember 1998

Bitte **A n z a h l** Erkrankungen eintragen

1. Multiple Sklerose / ADEM	<input type="checkbox"/>	7. Neonatale Pilzsepsis	<input type="checkbox"/>
2. zur Zeit nicht belegt.....	<input type="checkbox"/>	8. Systemische Pneumokokkeninfektion	<input type="checkbox"/>
3. Erstmanifest. Diab. mell. bei Kindern unter 5 Jahren	<input type="checkbox"/>	9. Stationär behandelte Pertussis-Erkrankungen.....	<input type="checkbox"/>
4. Hämophilus influenzae- Infektionen	<input type="checkbox"/>	10. Seröse Meningitis nach MMR-Impfung	<input type="checkbox"/>
5. Astmatodesfälle und beatmungs- pflichtige Asthmaanfälle	<input type="checkbox"/>	11. Sinusvenenthrombose oder Ischämischer Schlaganfall	<input type="checkbox"/>
6. Vitamin- K. Mangelblutung	<input type="checkbox"/>	12. Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)	<input type="checkbox"/>

Keine der obigen Erkrankungen beobachtet: (Bitte ankreuzen!)

Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

ESPED – Meldekarte

Dezember 1998

Dieser Abschnitt ist für Ihre Unterlagen bestimmt!

(Tragen Sie hier Ihre Fallmeldungen ein; zur Identifikation eventuell mit Art der Erkrankung, Namen, Patientennr., Geb.-Datum u.ä.)

Bei Problemen und Unklarheiten sind wir für eine telefonische Rücksprache mit der Studienleitung dankbar.

ESPED-Tel.-Nr. 0211/81-16263

Fax: 0211/81-16262

Datei: ESPRUECK.DOC

email: esped@rz.uni-duesseldorf.de

ESPED – Meldekarte

Februar 1999

Bitte **A n z a h l** Erkrankungen eintragen

1. Multiple Sklerose / ADEM	<input type="checkbox"/>	7. Neonatale Pilzsepsis	<input type="checkbox"/>
2. Transientes Myeloproliferatives Syndrom bei NG mit M. Down	<input type="checkbox"/>	8. Systemische Pneumokokkeninfektion	<input type="checkbox"/>
3. Erstmanifest. Diab. mell. bei Kindern unter 5 Jahren	<input type="checkbox"/>	9. Pertussis-Komplikationen	<input type="checkbox"/>
4. Hämophilus influenzae- Infektionen	<input type="checkbox"/>	10. Seröse Meningitis nach MMR-Impfung	<input type="checkbox"/>
5. Organoazidopathien und Fettsäureoxidationsdefekte	<input type="checkbox"/>	11. Sinusvenenthrombose oder Ischämischer Schlaganfall	<input type="checkbox"/>
6. Vitamin- K-Mangelblutung	<input type="checkbox"/>	12. Hämolytisch-Urämisches Syndrom (HUS)	<input type="checkbox"/>

Keine der obigen Erkrankungen beobachtet: (Bitte ankreuzen!)

Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland

ESPED – Meldekarte

Februar 1999

Dieser Abschnitt ist für Ihre Unterlagen bestimmt!

(Tragen Sie hier Ihre Fallmeldungen ein; zur Identifikation eventuell mit Art der Erkrankung, Namen, Patientennr., Geb.-Datum u.ä.)

Bei Problemen und Unklarheiten sind wir für eine telefonische Rücksprache mit der Studienleitung dankbar.

ESPED-Tel.-Nr. 0211/81-16263
Datei: ESPRUECK.DOC

Fax: 0211/81-16262
email: esped@rz.uni-duesseldorf.de

2. Klinikanschreiben

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG UND IMPFUNG

in Zusammenarbeit mit

Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstitutes an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

DDFI•Abt. Biometrie•Auf'm Hennekamp 65•40225 Düsseldorf
«IDNO»

«ANREDE»

«TITEL» «NAME»

«KLINIK»

«ABT»

«STR»

«PLZ» «ORT»

Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut
Abt. Biometrie und Epidemiologie

Prof. Dr. Guido Giani

Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf

Tel. 0211/3382-258 Fax 0211/3382-677

Für Rückfragen stehen Ihnen Mitarbeiter des Instituts zur Verfügung

Frau Edith Siebert, Dokumentation -353

Frau Petra Juretzko, Ärztin -353

Düsseldorf, den

ESPED, PERTUSSIS-STUDIE, Meldenummer «LNR»,

Meldung einer Pertussis-Erkrankung im Monat «MONAT»

Sehr geehrte«ANSPRACHE»,

für die Meldung der Pertussis-Erkrankung im Monat «MONAT» danken wir Ihnen sehr.

Für die Analyse der einzelnen Fälle werden noch einige Daten benötigt. Wir bitten Sie nun, den beiliegenden Fragebogen auszufüllen und im beigefügten portofreien Rückumschlag zurückzusenden. Es werden ausschließlich **nicht-personenbezogene** Daten erfragt, deren Mitteilung an ESPED datenschutzrechtlich unproblematisch ist.

Darüber hinaus bitten wir Sie, den beigefügten Elternfragebogen an die Eltern dieses Kindes weiterzuleiten. Bitte geben Sie den Eltern bei der Beantwortung keine Hilfestellung. Eine professionelle medizinische Unterstützung bei der Beantwortung der Fragen würde die Vergleichbarkeit mit der Kontrollgruppe beeinträchtigen.

Für die Nachsendung des Umfragematerials an die Eltern haben wir einen portofreien Umschlag und ein vorgefertigtes Begleitschreiben beigelegt, das Sie je nach Wunsch nutzen oder durch ein eigenes Schreiben Ihrer Klinik ersetzen können.

Wir danken Ihnen für Ihre Mitarbeit, die es ermöglicht, die Eltern auf eine Weise anzusprechen, bei der alle datenschutzrechtlichen Aspekte berücksichtigt werden.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre Pertussis-Arbeitsgruppe

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG

in Zusammenarbeit mit

Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstitutes an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld

Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)

(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

PERTUSSIS - ERKRANKUNGEN MIT STAT. BEHANDLUNG

Zum Verbleib bei Ihren Unterlagen

Meldemonat:

«MONAT»

ESPED-Meldenummer:

«LNR»

P a t i e n t e n d a t e n

Name:

geb. am:

Anschrift:

Tel.:

Bitte beachten Sie, daß die ESPED-Meldenummer Ihren Patienten identifiziert! Daher bitten wir Sie, den beigefügten Elternfragebogen, der ebenfalls durch die Meldenummer gekennzeichnet ist, nur an diesen Patienten weiterzugeben!

Um die Identifizierung des Patienten anhand der Meldenummer bei eventuellen Rückfragen zu ermöglichen, bitten wir Sie, diesen Bogen auszufüllen und aufzubewahren.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

3. Klinikfragebogen 1997/1998

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG

in Zusammenarbeit mit

Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Diabetes-Forschungsinstituts an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

«IDNO»
«TITEL» «NAME»
«KLINIK»
«ABT»
«STR»
«PLZ» «ORT» «LNR»

Pertussis - Erkrankungen mit stat. Behandlung

Klinikfragebogen zur Meldung aus dem Monat «MONAT»

Aus datenschutzrechtlichen Gründen erheben wir keine Initialen des Patienten.

Um die einfache Identifizierung Ihres Patienten anhand der ESPED-Meldenummer zu ermöglichen, bitten wir Sie, das Blatt mit dem Aufdruck 'Zum Verbleib bei Ihren Unterlagen' auszufüllen und aufzubewahren. Herzlichen Dank!

Ausfülldatum des Fragebogens [Tag Monat Jahr] | | | | | | | |

1 Basisdokumentation

Geschlecht | |
1 = männlich
2 = weiblich

Geburtsdatum [Tag Monat Jahr] | | | | | | | |

Land der Geburt | |
1 = Deutschland
2 = anderes

Wenn anderes, bitte angeben: _____

Nationalität | |
1 = deutsch
2 = andere

Wenn andere, bitte angeben: _____

Aktueller Wohnort [bitte nur PLZ angeben] | | | | | |

2 Stationäre Behandlung

Aufnahmedatum [Tag Monat Jahr] | | | | | | | |

Gewicht bei Aufnahme [Gramm] | | | | | | | |

Entlassungsdatum [Tag Monat Jahr] | | | | | | | |

Übernahme und Verlegung | |
0 = nicht übernommen und nicht verlegt
1 = von einer anderen Klinik übernommen
2 = verlegt in eine andere Klinik

Ort und Name der anderen Klinik

3 Begründung für die stat. Aufnahme0 = nein
1 = ja

- V. a. Pneumonie
- Apnoen
- Akute neurologische Symptomatik
wenn ja, welche? _____
- Aufnahme aus anderen als den genannten Gründen
wenn ja, welche? _____

4 Klinische Zeichen der Pertussis-Erkrankung

Welche klinischen Zeichen einer Pertussis-Erkrankung wurden **während des stationären Aufenthalts** beobachtet oder **anamnestisch** berichtet?

Gesamtdauer in Tagen
oder 0 = nicht beobachtet

- Katharrhalisches Prodromalstadium
- Typische Hustenanfälle mit Ziehen
- Anfallsartiger Husten ohne Ziehen
- Unspezifischer Husten.
- Andere klinische Zeichen.
wenn ja, welche? _____

5.1 Komplikationen während des Klinikaufenthaltes - Apnoen0 = nein
1 = ja

- Wurden **Apnoen** beobachtet?
wenn nein, bitte weiter mit 5.2
- Zeitraum von 1. bis letzter Apnoe [in Tagen]
bitte Tag der 1. und letzten Apnoe einschließen
- Dauer der längsten Apnoe [ungefähre Schätzung in Sekunden]
Angabe soweit bekannt
- Art der Intervention.
0 = keine
1 = Stimulus
2 = Maskenbeatmung
3 = Endotrachiale Intubation
- wenn Maskenbeatmung, bei wievielen Apnoe-Perioden ungefähr?
- wenn Maskenbeatmung, an wievielen Tagen war eine Beatmung erforderlich?
- wenn Intubation, Gesamtdauer [Anzahl Tage]
wenn Gesamtdauer geringer als 1 Tag, bitte mit 0 angeben
- wurden sonstige Interventionen durchgeführt
- _____
- Wenn ja, welche?

5.2 Komplikationen während des Klinikaufenthaltes - Pneumonie und Krampfanfälle

0 = nein
1 = ja

Pneumonie

Wurde die Diagnose radiologisch gesichert?

Wurde eine endotracheale Intubation erforderlich?

Krampfanfälle

wenn nein, bitte weiter mit 5.3

Wenn ja, Gesamtanzahl während des stat. Aufenthaltes

Dauer des längsten Anfalls [min]

Bestand zur Zeit der Anfälle Fieber?

Wenn ja, Temp. in C°

Wurden fokale neurol. Symptome beobachtet?

5.3 Komplikationen während des Klinikaufenthaltes - Enzephalopathien

0 = nein
1 = ja

Enzephalopathien

wenn nein, bitte weiter mit 5.4

mit Verhaltensauffälligkeiten

Wenn ja, Dauer in Tagen

mit Bewußtseinsstörung

Wenn ja, Dauer in Tagen

mit fokalen neurologischen Ausfällen

Wenn ja, Dauer in Tagen

mit Veränderungen im EEG

Wenn ja, welche? _____

Gibt es Hinweise auf Folgeschäden?

Wenn ja, welche? _____

5.4 Komplikationen während des Klinikaufenthaltes - Andere Komplikationen

0 = nein
1 = ja

Verstorben

Wenn ja, bitte Datum angeben [Tag Monat Jahr]

Andere Komplikationen und / oder Erkrankungen

6 Impfstatus

War das Kind vor Erkrankungsbeginn gegen Pertussis geimpft?

0 = nein wenn nein, weiter mit Frage 7.1

1 = ja

2 = unbekannt

Wenn ja, wie oft?

Zur letzten Impfung: Welcher Impfstoff wurde verwendet?

1 = Ganzzellimpfstoff

2 = azellulärer Impfstoff

3 = unbekannt

Sofern bekannt: Datum der letzten Impfung [Tag Monat Jahr].

7.1 Laborbefunde - Blutbild und Erregernachweis

Höchste **Leukozytenzahl** [μl]

davon Lymphozyten (in %).

Wurde ein **Erregernachweis** versucht?

0 = nein wenn nein, weiter mit 7.2

1 = ja

Welche der folgenden Methoden wurden mit welchem Ergebnis angewandt?

0 = wurde **nicht durchgeführt**

1 = **durchgeführt**, Ergebnis **negativ**

2 = **durchgeführt**, Ergebnis **positiv**

Kultur

direkte IF.

PCR

7.2 Laborbefunde - Antikörpernachweis

Wurde ein serologischer Antikörpernachweis versucht?

0 = nein wenn nein, weiter mit 8

1 = ja

1. Untersuchung:

Datum [Tag Monat Jahr]

Nachweismethode

Mikro-Agglutination. 1:

IgG

IgA

IgM

ELISA

IFT.

Interpretation des Labors

0 = kein Hinweis auf Pertussis

1 = Hinweis auf Pertussis

7.2 Laborbefunde - Antikörpernachweis-Fortsetzung**2. Untersuchung:**

Datum [Tag Monat Jahr] |__|_|_|_|_|_|_|

Nachweismethode

Mikro-Agglutination 1: |__|_|_|_|_|

IgG IgA IgM

ELISA |__|_|_|_| |__|_|_|_| |__|_|_|_|

IFT |__|_|_|_| |__|_|_|_| |__|_|_|_|

Interpretation des Labors |__|

0 = kein Hinweis auf Pertussis

1 = Hinweis auf Pertussis

Welches Labor hat die Untersuchungen durchgeführt? [Name, Ort]

Telefonnummer:

8. Frühere Erkrankungen des Kindes

Frühere Erkrankungen des Kindes |__|

0 = keine relevanten Erkrankungen bekannt

1 = Krampfleiden mit mehr als 1jähriger antikonvulsiver Therapie

2 = Fieberkrämpfe

3 = Frühgeburt vor der vollendeten 34. SSW

4 = Beatmung in der Neugeborenenperiode

Mehrfachnennungen möglich

Andere Grunderkrankungen |__|

0 = nein

1 = ja

wenn ja, welche? _____

Ansprechpartner für Rückfragen

Name: _____

Telefon-Nr.: _____

Fragebogen an die Eltern weitergegeben |__|

0 = nein

1 = ja

Bitte im beiliegenden Freiumschlag zurücksenden an:

Diabetes Forschungsinstitut, Abt. Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf

4. Klinikfragebogen 1999/2000

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG

in Zusammenarbeit mit

Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstitutes an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

«IDNO»
«TITEL» «NAME»
«KLINIK»
«ABT»
«STR»
«PLZ» «ORT» «LNR»

Pertussis - Erkrankungen mit stat. Behandlung

Klinikfragebogen zur Meldung aus dem Monat «MONAT»

Aus datenschutzrechtlichen Gründen erheben wir keine Initialen des Patienten.

Um die einfache Identifizierung Ihres Patienten anhand der ESPED-Meldenummer zu ermöglichen, bitten wir Sie, das Blatt mit dem Aufdruck 'Zum Verbleib bei Ihren Unterlagen' auszufüllen und aufzubewahren. Herzlichen Dank!

Ausfülldatum des Fragebogens [Tag Monat Jahr] | | | | | | | |

1 Basisdokumentation

Geschlecht | |
1 = männlich
2 = weiblich

Geburtsdatum [Tag Monat Jahr] | | | | | | | |

Nationalität | |
1 = deutsch
2 = andere

Aktueller Wohnort [bitte nur PLZ angeben] | | | | | |

2 Stationäre Behandlung

Aufnahmedatum [Tag Monat Jahr] | | | | | | | |

Entlassungsdatum [Tag Monat Jahr] | | | | | | | |

Übernahme und Verlegung | |
0 = nicht übernommen und nicht verlegt
1 = von einer anderen Klinik übernommen
2 = verlegt in eine andere Klinik

Ort und Name der anderen Klinik

3 Klinische Zeichen der Pertussis-Erkrankung

Welche klinischen Zeichen einer Pertussis-Erkrankung wurden **während des stationären Aufenthalts** beobachtet oder **anamnestisch** berichtet?

Gesamtdauer in Tagen
oder 0 = nicht beobachtet

Katharrhalisches Prodromalstadium | | |

Typische Hustenanfälle mit Ziehen | | |

3 Klinische Zeichen der Pertussis-Erkrankung - Fortsetzung

Anfallsartiger Husten ohne Ziehen

Unspezifischer Husten.

4.1 Komplikationen während des Klinikaufenthaltes - Apnoen

0 = nein
1 = ja

Wurden **Apnoen** beobachtet?

wenn nein, bitte weiter mit 4.2

Zeitraum von 1. bis letzter Apnoe [in Tagen]

bitte Tag der 1. und letzten Apnoe einschließen

Art der Intervention.

0 = keine
1 = Stimulus
2 = Maskenbeatmung
3 = Endotrachiale Intubation

4.2 Komplikationen während des Klinikaufenthaltes - Pneumonie und Krampfanfälle

0 = nein
1 = ja

Pneumonie

Wurde die Diagnose radiologisch gesichert?

Wurde eine endotracheale Intubation erforderlich?

Krampfanfälle

wenn nein, bitte weiter mit 4.3

Wenn ja, Gesamtanzahl während des stat. Aufenthaltes

Bestand zur Zeit der Anfälle Fieber > 38°C?

4.3 Komplikationen während des Klinikaufenthaltes - Enzephalopathien

0 = nein
1 = ja

Enzephalopathien

wenn nein, bitte weiter mit 4.4

Gibt es Hinweise auf Folgeschäden?

Wenn ja, welche? _____

4.4 Komplikationen während des Klinikaufenthaltes - Andere Komplikationen

0 = nein
1 = ja

Verstorben.

Wenn ja, bitte Datum angeben [Tag Monat Jahr] | |

Andere Komplikationen und / oder Erkrankungen

5.1 Laborbefunde - Blutbild und Erregernachweis

Höchste **Leukozytenzahl** [μl]

davon Lymphozyten (in %).

Wurde ein **Erregernachweis** versucht?

0 = nein wenn nein, weiter mit 5.2
1 = ja

Welche der folgenden Methoden wurden mit welchem Ergebnis angewandt?

0 = wurde **nicht durchgeführt**
1 = **durchgeführt**, Ergebnis **negativ**
2 = **durchgeführt**, Ergebnis **positiv**

Kultur

direkte IF.

PCR

5.2 Laborbefunde - Antikörpernachweis

Wurde ein serologischer Antikörpernachweis versucht?

0 = nein wenn nein, weiter mit 6
1 = ja

1. Untersuchung:

Datum [Tag Monat Jahr]

	IgG	IgA	IgM
ELISA/IFT	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Interpretation des Labors

0 = kein Hinweis auf Pertussis 1 = Hinweis auf Pertussis

2. Untersuchung:

Datum [Tag Monat Jahr]

	IgG	IgA	IgM
ELISA/IFT	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

Interpretation des Labors

0 = kein Hinweis auf Pertussis 1 = Hinweis auf Pertussis

Welches Labor hat die Untersuchungen durchgeführt? [Name, Ort]

Telefonnummer:

6. Ansprechpartner für Rückfragen

Name: _____ Telefon-Nr.: _____

Fragebogen an die Eltern weitergegeben.

0 = nein 1 = ja

Bitte im beiliegenden Freiumschlag zurücksenden an:

Deutsches Diabetes Forschungsinstitut, Abt. Biometrie und Epidemiologie, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf

5. Mahnung an die Kliniken

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG UND IMPfung

in Zusammenarbeit mit

Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Diabetes-Forschungsinstituts an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

DFI•Abt. Biometrie•Auf´m Hennekamp 65•40225 Düsseldorf
«IDNO»

«ANREDE»

«TITEL» «NAME»

«KLINIK»

«ABT»

«STR»

«PLZ» «ORT»

Diabetes-Forschungsinstitut
Abt. Biometrie und Epidemiologie

Prof. Dr. Guido Giani

Auf´m Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf

Tel. 0211/3382- Fax 0211/3382-677

Für Rückfragen stehen Ihnen Mitarbeiter des Instituts zur Verfügung

Frau Edith Siebert, Dokumentation -353

Frau Petra Juretzko, Ärztin -353

Düsseldorf, den 9. Mai 2005

ESPED, PERTUSSIS-STUDIE

Meldung eines stationär behandelten Kindes im Monat «MONAT»

Sehr geehrte«ANSPRACHE»,

vielen Dank für Ihre Mitarbeit am ESPED-Erhebungssystem und an der Studie 'Pertussis-Erkrankungen mit stationärer Behandlung'.

Von ESPED wurde uns mitgeteilt, daß Sie im Monat «MONAT» ein Kind mit stationärer Behandlung in Zusammenhang mit einer Pertussis-Erkrankung beobachtet haben. Wir haben Ihnen unseren Klinik- und Elternfragebogen mit der Registriernummer «LNR» zugesandt.

Ihre Antwort ist bei uns leider bisher nicht eingegangen. Da es für die Aussagekraft der Studie unabdingbar ist, von möglichst allen gemeldeten Fällen Hintergrundinformationen zu erhalten, bitten wir Sie herzlich, den Fragebogen möglichst bald zu beantworten.

Falls Sie die Fragebögen nicht erhalten haben, informieren Sie uns bitte kurz telefonisch. Wir senden Ihnen dann neues Material zu.

Für Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre Pertussis-Arbeitsgruppe

6. Anschreiben der Falletern

den

Liebe Eltern,

Ihr Kind wurde vor wenigen Wochen wegen einer Keuchhustenerkrankung in unserer Klinik behandelt. Die Einflußfaktoren von Keuchhusten werden zur Zeit bundesweit von einer Arbeitsgruppe mit Unterstützung der 'Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde' untersucht.

Im Rahmen dieses Projektes erbittet die Arbeitsgruppe auf dem in der Anlage beigefügten Fragebogen einige Angaben zur Vorgeschichte der Erkrankung Ihres Kindes. Da für eine solche Untersuchung die Teilnahme möglichst vieler Eltern wichtig ist, leiten wir Ihnen hiermit die Befragungsunterlagen weiter.

Wir weisen darauf hin, daß von unserer Klinik keine personenbezogenen Daten Ihres Kindes weitergegeben wurden. Die Regelungen des Datenschutzes wurden sorgfältig eingehalten.

Mit freundlichen Grüßen

«ANREDE»
«TITEL» «NAME»
«KLINIK»
«ABT»
«STR»
«PLZ» «ORT»

Anlagen:

- Anschreiben
- Informationsblatt
- Einverständniserklärung
- Fragebogen
- Rückumschlag

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG

in Zusammenarbeit mit
Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstitutes
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

Düsseldorf,

Liebe Eltern,

wir sind eine Arbeitsgruppe aus Kinderärzten und Infektionsspezialisten, die bundesweit Keuchhustenerkrankungen bei Kindern untersucht. In der Studie werden Zusammenhänge zwischen der Vorgeschichte und dem Verlauf von Keuchhustenerkrankungen untersucht.

Im Rahmen dieser Studie werden Eltern, deren Kind vor kurzem wegen eines Keuchhustens stationär behandelt wurde, zur Vorgeschichte der Erkrankung befragt. Da der Erfolg dieser Untersuchungen von der Mitarbeit möglichst vieler Eltern abhängt, bitten wir Sie, sich an der Studie zu beteiligen.

Ihre Mitarbeit besteht nur in der Beantwortung dieses Fragebogens. Ihre Tochter / Ihr Sohn wird durch die Studie in keiner Weise zusätzlich belastet. Die Teilnahme an der Studie ist völlig freiwillig und kann jederzeit widerrufen werden.

Die Vorschriften des Datenschutzes werden strikt eingehalten. Eine Weitergabe von Daten oder Adressen an Dritte erfolgt nicht. Ihre Angaben und ihre klinischen Daten vom stationären Aufenthalt Ihres Kindes werden absolut vertraulich behandelt.

Wenn Sie zur Teilnahme bereit sind:

- Füllen Sie bitte den beigegefügtten Fragebogen aus und unterschreiben Sie die Einverständniserklärung auf der ersten Seite.
- Senden Sie uns bitte auch einen nicht vollständig ausgefüllten Fragebogen zurück! Ihre Angaben sind auch dann für uns wertvoll, wenn nicht alle Fragen beantwortet sind.

Wenn Sie nicht teilnehmen möchten:

- Kreuzen Sie bitte das entsprechende Kästchen auf der ersten Seite des Fragebogens an und schicken Sie uns dieses Blatt zur Wahrung Ihrer Anonymität ohne Absenderangabe zurück!
- Auch der Erhalt einer Absage ist für uns wichtig, um unnötige Nachfragen bei der behandelnden Klinik zu vermeiden.

Ein portofreier Umschlag für die Rücksendung ist diesem Schreiben beigegefügt.

Wenn Sie noch Fragen haben, sind wir für Sie erreichbar unter:

Tel.: 02 11 - 33 82 - 353

Für Ihre freundliche Unterstützung sind wir Ihnen dankbar und verbleiben
mit freundlichen Grüßen

Ihre Pertussis-Arbeitsgruppe

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG UND IMPFUNG

in Zusammenarbeit mit
Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstitutes
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

Erläuterungen zur Befragung

Ihr Einverständnis ist für die Studienteilnahme entscheidend :

- Die Teilnahme an der Studie ist völlig freiwillig.
- Die Einwilligung zur Teilnahme kann jederzeit widerrufen werden.
- Selbstverständlich entstehen Ihnen keinerlei Nachteile, wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden.

Was geschieht mit Ihren Angaben im Fragebogen und was geschieht mit den klinischen Daten Ihres Kindes?

- Ihre Adresse und Ihre Angaben bei der Befragung werden voneinander getrennt aufbewahrt. Ihre Adresse, Ihre Fragebogenangaben sowie die klinischen Daten erhalten zusätzlich eine Code-Nummer. Wer den Fragebogen bearbeitet, weiß also nicht, von wem die Antworten gegeben wurden. Die Adresse dient nur dazu, Sie später bei eventuellen Rückfragen noch einmal ansprechen zu können. Die Adresse bleibt stets unter Verschluss.
- Ihre Angaben bei der Befragung und die klinischen Daten Ihres Kindes werden zusammengeführt und **ohne Ihren Namen und ohne Ihre Adresse** auf eine Datenverarbeitungsanlage übertragen. Ihr Name und Ihre Adresse werden getrennt von den übrigen Daten bis zum Ende der Studie aufbewahrt.
- Die anonymen Daten werden mit Hilfe statistischer Methoden wissenschaftlich ausgewertet. Die Resultate der Untersuchung werden ebenfalls vertraulich behandelt und nur in Form von zusammenfassenden Statistiken dargestellt, die keinerlei Rückschlüsse auf Einzelpersonen zulassen.
- Eine Weitergabe von Daten oder Adressen an Dritte erfolgt nicht.

Es gilt also:

- Die Vorschriften des Datenschutzes werden strikt eingehalten!

Sie können sicher sein, daß Ihre Angaben und die klinischen Daten vom stationären Aufenthalt Ihres Kindes vertraulich behandelt werden und nicht mit Ihrem Namen und Ihrer Adresse zusammengeführt werden.

7. Fallelternfragebogen

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG

in Zusammenarbeit mit
Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstitutes
an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

«LNR»

Pertussis: Komplikationen bei Erkrankung und Impfung Elternfragebogen

Liebe Eltern, bitte beantworten Sie die Fragen durch kurze Einträge. Auch wenn Sie nicht alle Fragen beantworten können oder möchten, senden Sie den Fragebogen auf jeden Fall zurück. Ein Freiumschlag ist beigelegt. Bei Fragen können Sie uns anrufen. Wir sind für Sie während der üblichen Arbeitszeiten telefonisch zu erreichen.

Studienzentrale:

oder: Frau Edith Siebert 02 11 - 33 82 - 353
Frau Petra Juretzko 02 11 - 33 82 - 353

Für Ihre Mithilfe bedanken wir uns herzlich.

Wenn Sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sind,
geben Sie bitte Ihre Adresse an und unterschreiben Sie die Einverständniserklärung.

Anschrift

Familienname: _____

Straße, Haus-Nr.: _____

PLZ, Wohnort: _____

Telefon-Nr.: _____

Einverständniserklärung:

Als Erziehungsberechtigte(r) bin ich damit einverstanden, daß dieser Fragebogen gemeinsam mit den Angaben aus der Krankenakte ausgewertet wird.

Einverständnis [Tag Monat Jahr]: |__|__||__|__||__|__|

Unterschrift _____

Wenn Sie an der Studie nicht teilnehmen möchten,
senden Sie uns bitte diese erste Seite des Fragebogens ohne Angabe Ihrer Personalien
und ohne Absenderangabe auf dem Umschlag zurück. Ein Freiumschlag ist beigelegt.

1 Personalangaben Ihres Kindes

Vorname des Kindes: _____

Geschlecht
 1 = männlich
 2 = weiblich

Geburtsdatum [Tag Monat Jahr] |__|__||__|__||__|__|

Land der Geburt (Staat) _____

Wenn in einem anderen Land geboren,
 seit wann lebt das Kind in Deutschland? [Monat Jahr] |__|__||__|__|

Nationalität _____

2 Angaben zu Keuchhustenerkrankungen Ihres Kindes

Wann haben Sie die ersten Anzeichen der Erkrankung bemerkt? [Tag Monat Jahr] |__|__||__|__||__|__|
 Bitte ungefähres Datum angeben

Welche Beschwerden sind vor der Aufnahme ins Krankenhaus aufgetreten?

Geben Sie bitte an, wieviele Tage vor der stationären Aufnahme die
 Beschwerden aufgetreten sind.

Anfallsartiger Husten mit pfeifendem 'Ziehen'
 0 = nein, 1 = ja

Anzahl der Tage vor der stationären Aufnahme |__|__|

Anfallsartiger Husten ohne Ziehen
 0 = nein, 1 = ja

Anzahl der Tage vor der stationären Aufnahme |__|__|

Husten und Schnupfen wie bei einer Erkältung
 0 = nein, 1 = ja

Anzahl der Tage vor der stationären Aufnahme |__|__|

Atempausen
 0 = nein, 1 = ja

Anzahl der Tage vor der stationären Aufnahme |__|__|

Andere Anzeichen
 0 = nein, 1 = ja

Anzahl der Tage vor der stationären Aufnahme |__|__|

wenn ja, welche _____

3 Keuchhustenerkrankungen in der Umgebung

Gab es in den letzten **4 Wochen** vor der stationären Aufnahme Ihres Kindes in der Umgebung des Kindes andere Keuchhustenerkrankungen?

0 = nein

1 = ja

2 = unbekannt

wenn ja, wo?

1 = in Spielgruppe/Kindergarten/Schule

2 = bei jemandem, der dauernd im Haushalt lebt (z.B.: Geschwisterkind, Elternteil, Pflegekind)

3 = bei einer Person, die teilweise oder vorübergehend im Haushalt lebt oder gelebt hat

(z.B.: Besucher die mind. einmal übernachtet haben oder ein Kind, das in Ihrem Haushalt betreut wird)

4 = bei einer anderen Kontaktperson

Mehrfachangaben sind möglich

4 Andere Erkrankungen Ihres Kindes

Bestand bei Ihrem Kind vor der jetzigen Erkrankung ein **Krampfleiden**?

0 = nein

1 = ja

wenn ja, welche Medikamente werden dagegen eingenommen?

Hat Ihr Kind schon einmal **Fieberkrämpfe** gehabt? (Krampfanfälle bei Fieber über 38,5°).

0 = nein

1 = ja

bisher wie oft? [Anzahl]

wann zuletzt? (ungefähres Datum mit Monat Jahr).

Hat Ihr Kind früher schon einmal eine **Lungenentzündung** gehabt?

0 = nein

1 = ja

wann zuletzt? (ungefähres Datum)

Hat Ihr Kind **andere wesentliche Erkrankungen**?

0 = nein

1 = ja

wenn ja, welche? _____

In welcher Schwangerschaftswoche wurde Ihr Kind geboren?

5 Impfungen gegen Keuchhusten

Die Fragen zu den Impfungen lassen sich eventuell anhand der Angaben im Impfpfaß Ihres Kindes beantworten. Bei Problemen kann Ihnen möglicherweise Ihr Kinder- oder Hausarzt helfen. Im Zweifelsfall beachten Sie bitte besonders Frage 8.

Ist Ihr Kind gegen Keuchhusten geimpft?

0 = nein (bei nein bitte weiter mit Frage 7)

1 = ja

2 = unbekannt

Wenn ja, wie oft wurde die Impfung bisher durchgeführt? [Anzahl]

5 Impfungen gegen Keuchhusten - Fortsetzung

Wir bitten Sie um einige Angaben zu den einzelnen Impfungen:

1. Impfung

Datum [Tag Monat Jahr] |||||

Art des Impfstoffes

- 1 = Ganzzellimpfstoff
- 2 = azellulärer Impfstoff
- 3 = unbekannt

Hersteller _____
sofern aus Impfpaß zu erkennen

2. Impfung

Datum [Tag Monat Jahr] |||||

Art des Impfstoffes

- 1 = Ganzzellimpfstoff
- 2 = azellulärer Impfstoff
- 3 = unbekannt

Hersteller _____
sofern aus Impfpaß zu erkennen

3. Impfung

Datum [Tag Monat Jahr] |||||

Art des Impfstoffes

- 1 = Ganzzellimpfstoff
- 2 = azellulärer Impfstoff
- 3 = unbekannt

Hersteller _____
sofern aus Impfpaß zu erkennen

4. Impfung

Datum [Tag Monat Jahr] |||||

Art des Impfstoffes

- 1 = Ganzzellimpfstoff
- 2 = azellulärer Impfstoff
- 3 = unbekannt

Hersteller _____
sofern aus Impfpaß zu erkennen

Anmerkung _____

6 Angaben über den impfenden Arzt

Möglicherweise konnten Sie die Fragen zu Impfungen nicht vollständig beantworten. Gestatten Sie uns, bei fehlenden Angaben oder Unklarheiten zu den Impfungen bei Ihrem Haus- oder Kinderarzt nachzufragen?

0 = nein
1 = ja

Wenn ja, tragen Sie bitte die Anschrift des Haus- oder Kinderarztes, der Ihr Kind gegen Keuchhusten geimpft hat, ein:

Name: _____

Straße, Haus-Nr.: _____

PLZ, Ort: _____

Telefon-Nr.: _____

7 Fragen zur Familie

Wieviele Personen leben dauernd im Haushalt?

davon sind wieviele jünger als 18 Jahre?
einschließlich des erkrankten Kindes

Wieviele leibliche Geschwister hat das erkrankte Kind?

Wieviele der Geschwister sind älter als das erkrankte Kind?

In welchem Zimmer schlief Ihr Kind vor der Erkrankung?

0 = im elterlichen Schlafzimmer
1 = allein, im eigenen Kinderzimmer
2 = Kinderzimmer, mit einem weiteren Kind zusammen
3 = Kinderzimmer, mit zwei weiteren Kindern zusammen
4 = Kinderzimmer, mit mehr als zwei weiteren Kindern

Wieviele Quadratmeter hat Ihre Wohnung ungefähr?
bitte geben Sie die ungefähre Größe in m² an

Wurde in der Wohnung geraucht?

0 = nein
1 = ja

8 Lebensverhältnisse der sorgeberechtigten Eltern, die mit dem Studienkind zusammenleben

Neben den rein klinischen Daten benötigen wir für die Auswertung dieser bundesweiten Studie auch Angaben über die Lebensverhältnisse der Eltern des erkrankten Kindes. Bitte beantworten Sie auch diese für uns wichtigen Fragen. Ihre Angaben werden selbstverständlich absolut vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben.

8.1 Fragen zur Person

* Vater/Mutter meint die beim Kind lebenden Personen (d.h. beispielsweise im Falle geschiedener oder getrennter Ehen nicht den leiblichen Vater, sondern den beim Kind lebenden Partner der Mutter).

	Vater *	Mutter*
Geburtsdatum [Monat Jahr]	_ _ _ _	_ _ _ _
Land der Geburt (Staat).....	_____	_____
Nationalität	_____	_____
Wenn Sie nicht deutscher Nationalität sind, seit wann leben Sie in Deutschland? [Monat Jahr]	_ _ _ _	_ _ _ _

8.2 Schul- und Berufsausbildung der Eltern

	Vater	Mutter
Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluß haben Sie?	_	_
0 = keinen Schulabschluß		
1 = Hauptschulabschluß		
2 = Realschulabschluß		
3 = Polytechnische Oberschule		
4 = Fachhochschulreife		
5 = Hochschulreife		
6 = Sonstiges _____		
Welche höchste Berufsausbildung haben Sie?	_	_
0 = keinen beruflichen Abschluß und nicht in Berufsausbildung		
1 = in Ausbildung		
2 = Anlernung / Hilfskraft		
3 = Abschluß einer beruflich-betrieblichen Ausbildung (Lehre)		
4 = Abschluß einer beruflich-schulischen Ausbildung (Handelsschule)		
5 = Abschluß einer Fach-, Meister-, Technikerschule oder einer Fachakademie		
6 = Fachoberschulabschluß		
7 = Hochschulabschluß		
8 = Sonstiges _____		

8.3 Berufs- und Erwerbstätigkeit der Eltern

	Vater	Mutter
Sind Sie zur Zeit erwerbstätig?	_	_
0 = nein 1 = ja		
Wenn Sie zur Zeit erwerbstätig sind, welche Angabe trifft auf Sie zu? . . .	_	_
1 = vollzeitbeschäftigt (35 und mehr Stunden pro Woche)		
2 = teilzeitbeschäftigt (15 bis unter 35 Stunden pro Woche)		
3 = stundenweise beschäftigt (unter 15 Stunden pro Woche)		
4 = Auszubildende(r), Lehrling		
5 = Sonstiges _____		

8.3 Berufs- und Erwerbstätigkeit der Eltern - Fortsetzung

Wenn Sie zur Zeit **nicht erwerbstätig** sind, welche Angabe trifft auf Sie zu? Vater Mutter

- 1 = im Haushalt tätig
 2 = arbeitslos / in Kurzarbeit
 3 = in Erziehungs-, Bildungs- oder sonstigem Urlaub
 4 = in Ausbildung / Studium
 5 = mithelfendes Familienmitglied
 6 = Wehr-, Zivildienst, Sozialer Dienst
 7 = Rentner / Frührentner

8 = Sonstiges _____

Wenn Sie **erwerbstätig sind oder früher erwerbstätig waren**, welche Stellung trifft/traf auf Sie zu? ||| |||

- Arbeiter(in) / Handwerker(in)
 11 = ungelernete(r) bzw. angelernte(r) Arbeiter(in)
 12 = Facharbeiter(in) bzw. nichtselbständige(r) Handwerker(in)
 13 = Facharbeiter(in) mit Funktion als Vorarbeiter(in)
 14 = Meister(in), Polier o. ä.
- Angestellte / Angestellter
 21 = mit einfacher Tätigkeit (z. B.: Verkäufer(in), Kontorist(in))
 22 = mit schwieriger Tätigkeit (z. B.: Sachbearbeiter(in), Buchhalter(in))
 23 = in verantwortlicher Tätigkeit (z.B.: Abteilungsleiter(in), Werkmeister)
 24 = mit umfassenden Führungsaufgaben (z.B.: Geschäftsführer(in))
- Beamtin / Beamter
 31 = im einfachen Dienst (bis einschl. Oberamtsmeister(in))
 32 = im mittleren Dienst (von Assisten(in) bis einschl. Amtsinspektor(in))
 33 = im gehobenen Dienst (von Inspektor(in) bis einschl. Oberamtsrat / -rätin)
 34 = im höheren Dienst, Richter (von Regierungsrat / -rätin aufwärts)
- selbständig in Handel, Gewerbe, Dienstleistung o.a.
 41 = ohne weitere Mitarbeiter(innen) oder Partner(innen)
 42 = mit 1 bis 4 Mitarbeiter(innen) oder Partner(innen)
 43 = mit 5 bis 19 Mitarbeiter(innen)
 44 = mit 20 und mehr Mitarbeiter(innen)
- selbständig in freiem Beruf (Arzt, Rechtsanwalt o.a.)
 51 = ohne weitere Mitarbeiter (innen) oder Partner(innen)
 52 = mit 1 bis 4 Mitarbeiter (innen) oder Partner(innen)
 53 = mit 5 und mehr Mitarbeiter(innen)
 54 = mit 10 und mehr Mitarbeiter(innen)
 60 = selbständig in der Landwirtschaft

70 = Sonstiges _____

8.4 Einkommensverhältnisse der Familie

Wie hoch ist das monatliche Nettoeinkommen Ihres Haushaltes insgesamt?

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| 1 = unter 1.000 DM | 6 = 4.500 bis unter 5.500 DM |
| 2 = 1.000 bis unter 1.800 DM | 7 = 5.500 bis unter 6.500 DM |
| 3 = 1.800 bis unter 2.500 DM | 8 = 6.500 bis unter 7.500 DM |
| 4 = 2.500 bis unter 3.500 DM | 9 = 7.500 DM und mehr |
| 5 = 3.500 bis unter 4.500 DM | |

Ich möchte hierzu keine Angaben machen

Diesen Fragebogen bitte im beiliegenden Freiumschlag zurücksenden an:

Deutsches Diabetes Forschungsinstitut; Abt. Biometrie und Epidemiologie - Auf'm Hennekamp 65 - 40225 Düsseldorf

8. Mahnung an die Felletern

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG UND IMPfung

in Zusammenarbeit mit
Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

DDFI•Abt. Biometrie•Auf´m Hennekamp 65•40225 Düsseldorf
«IDNO»

«ANREDE»

«TITEL» «NAME»

«KLINIK»

«ABT»

«STR»

«PLZ» «ORT»

Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut
Abt. Biometrie und Epidemiologie

Prof. Dr. Guido Giani

Auf´m Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf

Tel. 0211/3382- Fax 0211/3382-677

Für Rückfragen stehen Ihnen Mitarbeiter des Instituts zur Verfügung

Frau Edith Siebert, Dokumentation -353

Frau Petra Juretzko, Ärztin -353

Düsseldorf, den 9. Mai 2005

Sehr geehrte«ANSPRACHE»

Im Monat «MONAT» haben Sie unserer Studie über die Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen (ESPED) gemeldet, daß in Ihrer Abteilung ein Kind mit stationärer Behandlung in Zusammenhang mit einer Pertussis-Erkrankung beobachtet wurde. Dieser Fall wurde unter der Registrier-Nummer «LNR» erfaßt. Auch den Fragebogen zur Vorgeschichte der Erkrankung mit Ihren detaillierten Angaben haben wir erhalten. Für die bisherige Unterstützung dieser Studie danken wir Ihnen sehr.

Leider haben wir von den Eltern des Kindes noch keine Rückmeldung zu dem an sie gerichteten Fragebogens erhalten. Wir wären Ihnen dankbar, wenn Sie das beiliegende Anschreiben an die Eltern weiterleiten könnten. Die Eltern werden darin noch einmal gebeten, sich für eine Studienteilnahme zu entscheiden bzw. - falls sie sich nicht dazu entschließen können - uns ihre Absage anonym mitzuteilen.

Da ein möglichst vollständiger Rücklauf der Fragebögen für eine valide Auswertung der Studie unabdingbar ist, wären wir Ihnen für Ihre Mitarbeit dankbar.

Mit freundlichen Grüßen

gez. Dr. P. Herzig(MPH)

gez. PD Dr. C.H. Wirsing von König

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG UND IMPfung

in Zusammenarbeit mit
Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

DDFI, Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf

Düsseldorf, den Mai 9, 2005

Liebe Eltern,

vor einigen Wochen ist Ihr Kind an einem Keuchhusten erkrankt und stationär behandelt worden. Mit dem Ziel, die Schutzmöglichkeiten bei Keuchhusten-Erkrankungen zu verbessern, befragt unsere Arbeitsgruppe zur Zeit bundesweit die Eltern zahlreicher an Keuchhusten erkrankter Kinder. Die behandelnde Kinderklinik hat auch Ihnen unseren Fragebogen zu dieser Untersuchung zugesandt. Leider ist Ihre Antwort bei uns noch nicht eingegangen. Da die Mitarbeit möglichst aller Eltern für die Qualität der Ergebnisse entscheidend ist, bitten wir Sie noch einmal herzlich um die Rücksendung des Fragebogens.

Ihre Mitarbeit besteht ausschließlich in der Beantwortung dieses Fragebogens. Ihr Kind kommt in keiner Weise mit der Studie in Berührung und wird deshalb auch nicht zusätzlich belastet.

- Wenn Ihr Fragebogen noch verfügbar ist, bitten wir Sie um Beantwortung und Rücksendung in dem beiliegenden frankierten Umschlag.
- Wenn der Fragebogen nicht mehr vorhanden oder nicht bei Ihnen angekommen ist, geben Sie uns bitte auf dem beiliegenden Vordruck Ihre Adresse an. Wir senden Ihnen dann unverzüglich einen neuen Fragebogen zu.

Unterstützen Sie bitte diese wichtige Untersuchung durch Ihre Mitarbeit.

Wenn Sie sich an der Untersuchung nicht beteiligen möchten, wären wir dankbar, wenn Sie dies auf dem Antwortformular markieren und uns dieses anonym zurücksenden. Um weitere unnötige Nachfragen bei der behandelnden Klinik zu vermeiden, bitten wir Sie, dies möglichst rasch zu tun.

Wenn Sie Fragen haben, können Sie uns gern anrufen. Wir sind für Sie während der üblichen Arbeitszeiten unter der Nummer 0211 / 3382-353 erreichbar.

Mit freundlichen Grüßen

Ihre Pertussis-Arbeitsgruppe

Antwortbogen

«LNR»

Rückantwort

Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut
Abt. Biometrie und Epidemiologie
z.Hd. Frau Siebert
Auf'm Hennekamp 65

40225 Düsseldorf

Wir werden an der Studie teilnehmen und schicken Ihnen den Fragebogen in den nächsten Tagen zurück.

Wir nehmen an der Studie teil und bitten um erneute Zusendung des Fragebogens.

Name: _____

Straße: _____

Plz, Ort: _____

Wir haben Fragen zur Studie oder zum Fragebogen und bitten um Rückruf.

Telefon: _____

in der Zeit von: _____ bis: _____

Wir lehnen die Teilnahme an der Studie ab.

Eventuell Gründe für die Ablehnung:

9. Anschreiben der Einwohnermeldeämter

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG UND IMPfung

in Zusammenarbeit mit
Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

DDFI•Abt. Biometrie•Auf'm Hennekamp 65•40225 Düsseldorf

Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut
Abt. Biometrie und Epidemiologie

Prof. Dr. Guido Giani

Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf

Tel. 0211/3382-258 Fax 0211/3382-677

Für Rückfragen stehen Ihnen Mitarbeiter des Instituts zur Verfügung

Frau Edith Siebert, Dokumentation -353

Frau Petra Juretzko, Ärztin -353

An den

Leiter des

Einwohnermeldeamtes

«PLZ» «ORT»

Düsseldorf, den 9. Mai 2005

ESPED, PERTUSSIS-STUDIE,

Betr.: Unterstützung einer Elternbefragung im Rahmen des epidemiologischen Forschungsprojektes "Pertussis: Komplikationen bei Erkrankung und Impfung"

Sehr geehrte Damen und Herren,

im August 1992 wurde an der Kinderklinik der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf die *Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)* gegründet. In Zusammenarbeit mit Kinderkliniken werden hier u.a. Aspekte der Schutzwirkung von Keuchhustenimpfungen erforscht.

In diesem Rahmen werden auch die Eltern von an Keuchhusten erkrankten Kindern nach der medizinischen Versorgung und der sozialen Situation vor Beginn der Erkrankung befragt. In der *Arbeitsgruppe Pertussis* arbeiten Kinderärzte der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf, Infektionsspezialisten des Klinikums Krefeld und Epidemiologen des Diabetes-Forschungsinstituts in Düsseldorf zusammen. Komplikationen von Keuchhustenerkrankungen haben eine - oft unterschätzte - Bedeutung als Todesursache im Kindesalter. Bei Kindern, die einmal wegen einer Pertussis-Erkrankung in stationärer Behandlung waren, wurden gehäuft Beeinträchtigungen der intellektuellen Entwicklung gefunden. Wenn jetzt durch die Einführung neuer azellulärer Impfstoffe auch für Säuglinge die Durchimpfungsrate der Bevölkerung erhöht werden soll, so ist die Effizienz dieser Präventionsmaßnahme in erster Linie daran zu messen, inwieweit es gelingt, die Häufigkeit solcher schweren Verläufe zu reduzieren. Die Eltern werden gebeten, einen Fragebogen zur Anamnese des erkrankten Kindes sowie zur soziostrukturellen Situation der Familie auszufüllen.

Für die Aussagefähigkeit der Studie ist es unerlässlich, diese Ergebnisse mit den Aussagen von Eltern nicht erkrankter Kinder zu vergleichen. Dabei sollen die Kinder der Kontrollgruppe den erkrankten Kindern in Geschlecht und Alter in etwa entsprechen. Ihre Unterstützung benötigen wir, um die Eltern von (wahrscheinlich) nicht erkrankten Kindern in einer Weise anschreiben zu können, die den Bedürfnissen des Datenschutzes Rechnung trägt.

Wir bitten Sie, die diesem Schreiben beigelegten vorfrankierten Umschläge mit Fragebögen an 6 Familien aus Ihrer Gemeinde weiterzuleiten, in denen ein Kind lebt, das folgende Bedingungen erfüllt:

- **Das gesuchte Kind ist ein «MÄDCHEN/JUNGE»**
- **und ist am «GEBTAG» geboren.**

Entsprechen lt. Ihrer Meldeliste mehr als 6 Kinder den o.g. Kriterien, wählen Sie bitte willkürlich aus. Wenn in Ihrer Gemeinde weniger als 6 Kinder am «GEBTAG» geboren sind, bitten wir Sie, die Kinder auszuwählen, deren Geburtstag diesem Datum am nächsten (vorher oder nachher) liegt. Wissenschaftlich tolerierbar sind Altersunterschiede bis zu etwa 14 Tagen nach oben und unten.

Wenn weniger als 6 Familien in Ihrer Gemeinde (bzw. im Einzugsgebiet Ihres Einwohnermeldeamtes) die obigen Bedingungen erfüllen:

Senden Sie diesen bitte das Umfragematerial zu und teilen Sie uns auf dem beiliegenden Antwortbogen bitte das Aussendedatum, die Zahl der Familien, denen Umfragematerial zugeschickt wurde, und - wenn möglich- die Adresse des nächstgelegenen Einwohnermeldeamtes mit. Senden Sie uns die überzähligen Fragebögen bitte gemeinsam mit dem Antwortbogen zurück.

Jeder der zu versendenden Umschläge enthält ein Anschreiben an die Eltern, ein Merkblatt mit Informationen zum Datenschutz und einen Fragebogen. Um Ihnen die Einsicht in das versandte Material zu ermöglichen, wurden die Umschläge noch nicht verschlossen. Wir bitten Sie daher, dies vor der Verschickung nachzuholen.

Dieses Vorgehen bei der Datenerhebung wurde mit dem Beauftragten für den Datenschutz des Landes Nordrhein-Westfalen detailliert abgestimmt. Das Verfahren zur Rekrutierung von Kontrollen, bei dem wir hier um Ihre Hilfe bitten, ist Ergebnis der Beratung durch den Datenschutzbeauftragten.

Da unser Forschungsvorhaben im öffentlichen Interesse liegt, bitten wir Sie, uns die gewünschte Auskunft möglichst kostenfrei zu erteilen.

Wir wären Ihnen dankbar, wenn es Ihnen möglich wäre, das Umfragematerial sobald wie möglich an in Frage kommende Eltern weiterzuleiten. Bei Rückfragen wenden Sie sich bitte telefonisch unter Angabe der Kennziffer «LNR» an einen der obengenannten Ansprechpartner der Arbeitsgruppe. Für weitere Informationen stehen wir gerne zur Verfügung und danken Ihnen im voraus für Ihre Bemühungen.

Mit freundlichen Grüßen

gez. Dr. P. Herzig(MPH)

gez. PD Dr. C. H. Wirsing von König

Einwohnermeldeamt 26725 Emden
ESPED-Arbeitsgruppe
z.Hd. Frau Siebert
Biometrie & Epidemiologie
Deutschen Diabetes Forschungsinstituts
Auf'm Hennekamp 65
40225 Düsseldorf

«LNR»

Wir haben das Umfragematerial an sechs Familien aus unserer Gemeinde weitergegeben, die entsprechend den von ESPED vorgegebenen Kriterien ausgewählt wurden.

Das Umfragematerial wurde am ... ausgesandt.

In unserer Gemeinde gibt es keine sechs Familien, die den von ESPED vorgegebenen Kriterien entsprechen. Wir haben die beiliegenden Fragebögen nur an

(Anzahl)

Eltern weitergegeben. Die überschüssigen Exemplare senden wir Ihnen in der Anlage zurück.

Im folgenden geben wir Ihnen die Adressen von Einwohnermeldeämtern von zwei Nachbargemeinden an:

1)

2)

10. Anschreiben der Kontrolleltern

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG UND IMPFUNG

in Zusammenarbeit mit
Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

Düsseldorf, im Mai 05

Liebe Eltern,

dieser Brief wurde von Ihrem Einwohnermeldeamt weitergeleitet, weil wir Ihre Hilfe benötigen!

Wir sind eine Arbeitsgruppe aus Kinderärzten und Infektionsspezialisten, die bundesweit Keuchhustenerkrankungen im Kindesalter untersucht.

In Deutschland erkranken jährlich schätzungsweise 80.000 Kinder unter 9 Jahren an Keuchhusten. Gerade bei sehr jungen und auch bei ungeimpften Kindern kann diese Erkrankung einen schweren Verlauf nehmen und in einigen Fällen sogar zu bleibenden Schäden führen.

Im Rahmen unserer Studie werden Eltern, deren Kind vor kurzem wegen eines Keuchhustens stationär behandelt wurde, zur Vorgeschichte der Erkrankung befragt. Um Ursachen und Schutzmöglichkeiten schwerer Krankheitsverläufe zu untersuchen, sind außerdem Informationen über die Lebensumstände **nicht erkrankter** Kinder und Jugendlicher erforderlich. Dafür benötigen wir Ihre Mithilfe.

Wir haben deshalb Ihr Einwohnermeldeamt gebeten, diese Unterlagen an Familien weiterzuleiten, in denen ein «MÄDCHEN/JUNGE» lebt. Außerdem sollte das Kind am «GEBTAG» geboren sein. (Es ist aber nicht falsch, wenn Ihr Kind bis zu 14 Tage älter oder jünger ist.)

Das Einwohnermeldeamt hat Sie *'nach dem Zufallsprinzip'* ausgewählt; eine besondere Zuordnung wurde nicht getroffen. Auch liegen Ihrem Einwohnermeldeamt keine Daten zu eventuellen Erkrankungen vor. Deshalb kann es vorkommen, daß Sie angeschrieben wurden, obwohl Ihr Kind an Keuchhusten erkrankt ist. Wenn Ihr Kind deswegen stationär in einer Klinik behandelt wird, rufen Sie uns bitte an, um die Möglichkeit der Studienteilnahme zu klären.

Wir bitten Sie als Eltern eines nicht an einem schweren Keuchhusten erkrankten Kindes, dieses Forschungsprojekt durch Ausfüllen des beiliegenden Fragebogens zu unterstützen.

Ihre Mitarbeit besteht nur in der Beantwortung dieses Fragebogens. Ihre Tochter / Ihr Sohn wird durch die Studie in keiner Weise zusätzlich belastet. Die Teilnahme an der Studie ist völlig freiwillig und kann jederzeit widerrufen werden. Es entstehen Ihnen keine Kosten.

Die Vorschriften des Datenschutzes werden strikt eingehalten. Eine Weitergabe von Daten oder Adressen an Dritte erfolgt nicht. Die Ergebnisse dieser Studie werden nur in zusammenfassenden Statistiken dargestellt, die keinerlei Rückschlüsse auf Einzelpersonen zulassen. (Vgl. Sie hierzu die „Erläuterungen zur Befragung“).

Diese Untersuchung erfolgt unabhängig von Impfstoffherstellern.

Wenn Sie zur Teilnahme bereit sind:

- Füllen Sie bitte den beigegefügtten Fragebogen aus und unterschreiben Sie die Einverständniserklärung auf der ersten Seite.
- Senden Sie uns bitte auch einen nicht vollständig ausgefüllten Fragebogen zurück! Ihre Angaben sind auch dann für uns wertvoll, wenn nicht alle Fragen beantwortet sind.

Wenn Sie nicht teilnehmen möchten:

- Kreuzen Sie bitte das entsprechende Kästchen auf der ersten Seite des Fragebogens an und schicken Sie uns dieses Blatt zur Wahrung Ihrer Anonymität ohne Absenderangabe zurück!
- Auch der Erhalt einer Absage ist für uns wichtig, um unnötige Nachfragen bei Ihrem Einwohnermeldeamt zu vermeiden.

Ein portofreier Umschlag für die Rücksendung ist diesem Schreiben beigegefügt.

Wenn Sie noch Fragen haben, sind wir für Sie erreichbar unter:

Tel.: 02 11 - 33 82 - 353

Für Ihre freundliche Unterstützung sind wir Ihnen dankbar und verbleiben
mit freundlichem Gruß

Ihre Pertussis-Arbeitsgruppe

P.S. (an Eltern, deren Kind bereits mit Keuchhusten im Krankenhaus behandelt wurde):

Falls Sie einen ähnlichen Fragebogen schon einmal ausgefüllt haben, bitten wir Sie,
diesen Ihnen vom Einwohnermeldeamt zugeschickten Fragebogen
mit einer kurzen Erklärung unausgefüllt an uns zurückzusenden.

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG UND IMPFUNG

in Zusammenarbeit mit
Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

Erläuterungen zur Befragung

Die Auswahl Ihres Kindes zur Studienteilnahme:

- Dem Einwohnermeldeamt Ihrer Wohngemeinde wurden von uns als Auswahlkriterien Geburtsdatum und Geschlecht vorgegeben.
- Das Einwohnermeldeamt hat Sie aus der Meldedatei zufällig ausgewählt, weil Ihr Kind diesen Bedingungen entspricht.
- Ihr Einwohnermeldeamt speichert keinerlei Daten zu Erkrankungen.
- Das Einwohnermeldeamt hat Ihre Anschrift nicht an unsere Arbeitsgruppe weitergegeben.
- Unsere Arbeitsgruppe weiß nicht, wer den Fragebogen erhalten hat; wir können nicht mit Ihnen Kontakt aufnehmen, wenn Sie nicht an der Studie teilnehmen.

Ihr Einverständnis ist für die Studienteilnahme entscheidend:

- Die Teilnahme an der Studie ist völlig freiwillig.
- Selbstverständlich entstehen Ihnen keinerlei Nachteile, wenn Sie sich gegen eine Teilnahme entscheiden.
- Die Einwilligung zur Teilnahme kann jederzeit widerrufen werden.

Was geschieht mit Ihren Angaben im Fragebogen?

- Ihre Adresse und Ihre Angaben bei der Befragung werden voneinander getrennt aufbewahrt. Ihre Adresse und Ihre Fragebogenangaben sind mit einer Code-Nummer versehen, um Sie später noch einmal ansprechen zu können. Die Adresse bleibt stets unter Verschluss.
- Ihre Angaben bei der Befragung werden nur anhand der Code-Nummer bearbeitet und **ohne Ihren Namen und ohne Ihre Adresse** auf eine Datenverarbeitungsanlage übertragen.
- Ihr Name und Ihre Adresse werden getrennt von den übrigen Daten bis zum Ende der Studie aufbewahrt. Bei Widerruf der Einwilligung zur Studienteilnahme werden Ihr Name und Ihre Adresse gelöscht.
- Die anonymen Daten werden mit Hilfe statistischer Methoden wissenschaftlich ausgewertet. Die Resultate der Untersuchung werden ebenfalls vertraulich behandelt und nur in Form von zusammenfassenden Statistiken dargestellt, die keinerlei Rückschlüsse auf Einzelpersonen zulassen.
- Eine Weitergabe von Daten oder Adressen an Dritte erfolgt nicht.

Es gilt also:

- Die Vorschriften des Datenschutzes werden strikt eingehalten!
- Sie können sicher sein, daß Ihre Angaben vertraulich behandelt werden und nicht mit Ihrem Namen und Ihrer Adresse zusammengeführt werden.

11. Kontrollelternfragebogen

Pertussis: Komplikationen bei Erkrankung und Impfung
Elternfragebogen

Liebe Eltern, bitte beantworten Sie die Fragen durch kurze Einträge. Auch wenn Sie nicht alle Fragen beantworten können oder möchten, senden Sie den Fragebogen auf jeden Fall zurück. Ein Freiumschlag ist beigelegt. Bei Fragen können Sie uns anrufen. Wir sind für Sie während der üblichen Arbeitszeiten telefonisch zu erreichen.

Studienzentrale:

oder: Frau Edith Siebert 02 11 - 33 82 - 353
Frau Petra Juretzko, Ärztin 02 11 - 33 82 - 353

Für Ihre Mithilfe bedanken wir uns herzlich.

Wenn Sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sind,
geben Sie bitte Ihre Adresse an und unterschreiben Sie die Einverständniserklärung.

Anschrift

Familienname: _____

Straße, Haus-Nr.: _____

PLZ, Wohnort: _____

Telefon-Nr.: _____

Einverständniserklärung:

Als Erziehungsberechtigte(r) bin ich damit einverstanden, daß Angaben aus diesem Fragebogen ausgewertet werden. Weiterhin bin ich damit einverstanden / nicht einverstanden (nicht zutreffendes bitte streichen), daß Sie sich mit dem behandelnden Haus- bzw. Kinderarzt in Verbindung setzen, sofern noch Rückfragen bestehen (vgl. Punkt 6, S. 5).

Einverständnis [Tag Monat Jahr]: |__|__||__|__||__|__|

Unterschrift _____

Wenn Sie an der Studie nicht teilnehmen möchten,
senden Sie uns bitte diese erste Seite des Fragebogens ohne Angabe Ihrer Personalien und ohne Absenderangabe auf dem Umschlag zurück. Ein Freiumschlag ist beigelegt.

1 Personalangaben Ihres Kindes

Vorname des Kindes: _____

Geschlecht
1 = männlich 2 = weiblichGeburtsdatum [«GEBTAG»] |||||
Es ist aber nicht falsch, wenn das Kind zwei Wochen älter oder jünger ist.

Land der Geburt (Staat) _____

Wenn in einem anderen Land geboren,
seit wann lebt das Kind in Deutschland? [Monat Jahr] |||

Nationalität _____

2 Angaben zu einer früheren Keuchhustenerkrankung Ihres KindesHat Ihr Kind schon einmal Keuchhusten gehabt?
0 = nein bitte weiter mit Frage 4
1 = jaWenn ja,
wann haben Sie die ersten Anzeichen der Erkrankung bemerkt? [Monat Jahr] |||wie lange dauerte die Keuchhustenerkrankung? (Angabe in Wochen) ||Wie lange sind folgende Beschwerden aufgetreten?
Geben Sie bitte die Dauer der jeweiligen Beschwerden in Tagen an
0 = diese Beschwerde trat nicht auf**Anfallsartiger Husten mit pfeifendem 'Ziehen'**
0 = nein, 1 = jaAnzahl der Tage ||**Anfallsartiger Husten ohne Ziehen**
0 = nein, 1 = jaAnzahl der Tage ||**Husten und Schnupfen** wie bei einer Erkältung
0 = nein, 1 = jaAnzahl der Tage ||**Atempausen**
0 = nein, 1 = jaAnzahl der Tage ||**Andere Anzeichen**
0 = nein, 1 = jaAnzahl der Tage ||

wenn ja, welche _____

Wurde Ihr Kind wegen des Keuchhustens im Krankenhaus behandelt?
0 = nein
1 = ja

3 Keuchhustenerkrankungen in der Umgebung

Wenn bisher keine Keuchhustenerkrankung aufgetreten ist, bitte weiter mit Frage 4.

Gab es in den letzten **4 Wochen** in der Umgebung des Kindes andere Keuchhustenerkrankungen?

- 0 = nein
1 = ja
2 = unbekannt

wenn ja, wo?

- 1 = in Spielgruppe/Kindergarten/Schule
2 = bei jemandem, der dauernd im Haushalt lebt (z.B.: Geschwisterkind, Elternteil, Pflegekind)
3 = bei einer Person, die teilweise oder vorübergehend im Haushalt lebt oder gelebt hat
(z.B.: Besucher die mind. einmal übernachtet haben oder ein Kind, das in Ihrem Haushalt betreut wird)
4 = bei einer anderen Kontaktperson
Mehrfachangaben sind möglich

4 Andere Erkrankungen Ihres Kindes

Besteht bei Ihrem Kind ein **Krampfleiden**?

- 0 = nein
1 = ja

wenn ja, welche Medikamente werden dagegen eingenommen?

Hat Ihr Kind schon einmal **Fieberkrämpfe** gehabt? (Krampfanfälle bei Fieber über 38,5°).

- 0 = nein
1 = ja

bisher wie oft? [Anzahl]

wann zuletzt? (ungefähres Datum mit Monat Jahr).

Hat Ihr Kind schon einmal eine **Lungenentzündung** gehabt?

- 0 = nein
1 = ja

wann zuletzt? (ungefähres Datum)

Hat Ihr Kind **andere wesentliche Erkrankungen**?

- 0 = nein
1 = ja

wenn ja, welche? _____

In welcher Schwangerschaftswoche wurde Ihr Kind geboren?

5 Impfungen gegen Keuchhusten

Die Fragen zu den Impfungen lassen sich eventuell anhand der Angaben im Impfpaß Ihres Kindes beantworten. Bei Problemen kann Ihnen möglicherweise Ihr Kinder- oder Hausarzt helfen. Im Zweifelsfall beachten Sie bitte besonders Frage 6.

Ist Ihr Kind gegen Keuchhusten geimpft?

- 0 = nein (bei nein bitte weiter mit Frage 7)
1 = ja
2 = unbekannt

Wenn ja, wie oft wurde die Impfung bisher durchgeführt? [Anzahl]

5 Impfungen gegen Keuchhusten - Fortsetzung

Wir bitten Sie um einige Angaben zu den einzelnen Impfungen:

1. Impfung

Datum [Tag Monat Jahr] |__|__||__|__||__|__|

Art des Impfstoffes |__|

- 1 = Ganzzellimpfstoff
- 2 = azellulärer Impfstoff
- 3 = unbekannt

Hersteller _____
sofern aus Impfpaß zu erkennen

2. Impfung

Datum [Tag Monat Jahr] |__|__||__|__||__|__|

Art des Impfstoffes |__|

- 1 = Ganzzellimpfstoff
- 2 = azellulärer Impfstoff
- 3 = unbekannt

Hersteller _____
sofern aus Impfpaß zu erkennen

3. Impfung

Datum [Tag Monat Jahr] |__|__||__|__||__|__|

Art des Impfstoffes |__|

- 1 = Ganzzellimpfstoff
- 2 = azellulärer Impfstoff
- 3 = unbekannt

Hersteller _____
sofern aus Impfpaß zu erkennen

4. Impfung

Datum [Tag Monat Jahr] |__|__||__|__||__|__|

Art des Impfstoffes |__|

- 1 = Ganzzellimpfstoff
- 2 = azellulärer Impfstoff
- 3 = unbekannt

Hersteller _____
sofern aus Impfpaß zu erkennen

Anmerkung _____

6 Angaben über den impfenden Arzt

Möglicherweise konnten Sie die Fragen zu Impfungen nicht vollständig beantworten. Gestatten Sie uns, bei fehlenden Angaben oder Unklarheiten zu den Impfungen bei Ihrem Haus- oder Kinderarzt nachzufragen?

0 = nein

1 = ja

Wenn ja, tragen Sie bitte die Anschrift des Haus- oder Kinderarztes, der Ihr Kind gegen Keuchhusten geimpft hat, ein:

Name: _____

Straße, Haus-Nr.: _____

PLZ, Ort: _____

Telefon-Nr.: _____

7 Fragen zur Familie

Wieviele Personen leben dauernd im Haushalt?

davon sind wieviele jünger als 18 Jahre?
einschließlich des Studienkindes

Wieviele leibliche Geschwister hat das Studienkind?

Wieviele der Geschwister sind älter als das Studienkind?

In welchem Zimmer schläft Ihr Kind?

0 = im elterlichen Schlafzimmer

1 = allein, im eigenen Kinderzimmer

2 = Kinderzimmer, mit einem weiteren Kind zusammen

3 = Kinderzimmer, mit zwei weiteren Kindern zusammen

4 = Kinderzimmer, mit mehr als zwei weiteren Kindern

Wieviele Quadratmeter hat Ihre Wohnung ungefähr?
bitte geben Sie die ungefähre Größe in m² an

Wird in der Wohnung geraucht?

0 = nein

1 = ja

8 Lebensverhältnisse der sorgeberechtigten Eltern, die mit dem Studienkind zusammenleben

Neben den rein klinischen Daten benötigen wir für die Auswertung dieser bundesweiten Studie außerdem Angaben über die Lebensverhältnisse der Eltern des Kindes. Bitte beantworten auch Sie als Eltern eines nicht erkrankten Kindes diese für uns wichtigen Fragen. Ihre Angaben werden selbstverständlich absolut vertraulich behandelt und nicht an Dritte weitergegeben.

8.1 Fragen zur Person

* Vater/Mutter meint die beim Kind lebenden Personen (d.h. beispielsweise im Falle geschiedener oder getrennter Ehen nicht den leiblichen Vater, sondern den beim Kind lebenden Partner der Mutter).

	Vater *	Mutter*
Geburtsdatum [Monat Jahr]	_ _ _ _	_ _ _ _
Land der Geburt (Staat)	_____	_____
Nationalität	_____	_____
Wenn Sie nicht deutscher Nationalität sind, seit wann leben Sie in Deutschland? [Monat Jahr]	_ _ _ _	_ _ _ _

8.2 Schul- und Berufsausbildung der Eltern

	Vater	Mutter
Welchen höchsten allgemeinbildenden Schulabschluß haben Sie?	_	_
0 = keinen Schulabschluß		
1 = Hauptschulabschluß		
2 = Realschulabschluß		
3 = Polytechnische Oberschule		
4 = Fachhochschulreife		
5 = Hochschulreife		
6 = Sonstiges _____		
Welche höchste Berufsausbildung haben Sie?	_	_
0 = keinen beruflichen Abschluß und nicht in Berufsausbildung		
1 = in Ausbildung		
2 = Anlernung / Hilfskraft		
3 = Abschluß einer beruflich-betrieblichen Ausbildung (Lehre)		
4 = Abschluß einer beruflich-schulischen Ausbildung (Handelsschule)		
5 = Abschluß einer Fach-, Meister-, Technikerschule oder einer Fachakademie		
6 = Fachoberschulabschluß		
7 = Hochschulabschluß		
8 = Sonstiges _____		

8.3 Berufs- und Erwerbstätigkeit der Eltern

	Vater	Mutter
Sind Sie zur Zeit erwerbstätig?	_	_
0 = nein 1 = ja		
Wenn Sie zur Zeit erwerbstätig sind, welche Angabe trifft auf Sie zu? . . .	_	_
1 = vollzeitbeschäftigt (35 und mehr Stunden pro Woche)		
2 = teilzeitbeschäftigt (15 bis unter 35 Stunden pro Woche)		
3 = stundenweise beschäftigt (unter 15 Stunden pro Woche)		
4 = Auszubildende(r), Lehrling		
5 = Sonstiges _____		

8.3 Berufs- und Erwerbstätigkeit der Eltern - Fortsetzung

	Vater	Mutter
Wenn Sie zur Zeit nicht erwerbstätig sind, welche Angabe trifft auf Sie zu?	_	_
1 = im Haushalt tätig		
2 = arbeitslos / in Kurzarbeit		
3 = in Erziehungs-, Bildungs- oder sonstigem Urlaub		
4 = in Ausbildung / Studium		
5 = mithelfendes Familienmitglied		
6 = Wehr-, Zivildienst, Sozialer Dienst		
7 = Rentner / Frührentner		
8 = Sonstiges _____		

Wenn Sie erwerbstätig sind oder früher erwerbstätig waren , welche Stellung trifft/traf auf Sie zu?	_ _	_ _
Arbeiter(in) / Handwerker(in)		
11 = ungelernte(r) bzw. angelernte(r) Arbeiter(in)		
12 = Facharbeiter(in) bzw. nichtselbständige(r) Handwerker(in)		
13 = Facharbeiter(in) mit Funktion als Vorarbeiter(in)		
14 = Meister(in), Polier o. ä.		
Angestellte / Angestellter		
21 = mit einfacher Tätigkeit (z. B.: Verkäufer(in), Kontorist(in))		
22 = mit schwieriger Tätigkeit (z. B.: Sachbearbeiter(in), Buchhalter(in))		
23 = in verantwortlicher Tätigkeit (z.B.: Abteilungsleiter(in), Werkmeister)		
24 = mit umfassenden Führungsaufgaben (z.B.: Geschäftsführer(in))		
Beamtin / Beamter		
31 = im einfachen Dienst (bis einschl. Oberamtsmeister(in))		
32 = im mittleren Dienst (von Assisten(in) bis einschl. Amtsinspektor(in))		
33 = im gehobenen Dienst (von Inspektor(in) bis einschl. Oberamtsrat / -rätin)		
34 = im höheren Dienst, Richter (von Regierungsrat / -rätin aufwärts)		
selbständig in Handel, Gewerbe, Dienstleistung o.a.		
41 = ohne weitere Mitarbeiter(innen) oder Partner(innen)		
42 = mit 1 bis 4 Mitarbeiter(innen) oder Partner(innen)		
43 = mit 5 bis 19 Mitarbeiter(innen)		
44 = mit 20 und mehr Mitarbeiter(innen)		
selbständig in freiem Beruf (Arzt, Rechtsanwalt o.a.)		
51 = ohne weitere Mitarbeiter (innen) oder Partner(innen)		
52 = mit 1 bis 4 Mitarbeiter (innen) oder Partner(innen)		
53 = mit 5 und mehr Mitarbeiter(innen)		
54 = mit 10 und mehr Mitarbeiter(innen)		
60 = selbständig in der Landwirtschaft		
70 = Sonstiges _____		

8.4 Einkommensverhältnisse der Familie

Wie hoch ist das monatliche Nettoeinkommen Ihres Haushaltes insgesamt?	_
1 = unter 1.000 DM	6 = 4.500 bis unter 5.500 DM
2 = 1.000 bis unter 1.800 DM	7 = 5.500 bis unter 6.500 DM
3 = 1.800 bis unter 2.500 DM	8 = 6.500 bis unter 7.500 DM
4 = 2.500 bis unter 3.500 DM	9 = 7.500 DM und mehr
5 = 3.500 bis unter 4.500 DM	
Ich möchte hierzu keine Angaben machen	_

Diesen Fragebogen bitte im beiliegenden Freiumschlag zurücksenden an:

Deutsches Diabetes Forschungsinstitut; Abt. Biometrie und Epidemiologie - Auf'm Hennekamp 65 - 40225 Düsseldorf

12. Anschreiben des Hausarztes

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG UND IMPFUNG

in Zusammenarbeit mit
Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

DDFI•Abt. Biometrie•Auf'm Hennekamp 65•40225 Düsseldorf
«LNR»

«ANREDE»

«TITEL» «NAME»

«STR»

«PLZ» «ORT»

Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut
Abt. Biometrie und Epidemiologie

Prof. Dr. Guido Giani

Auf'm Hennekamp 65, 40225 Düsseldorf

Tel. 0211/3382- Fax 0211/3382-677

Für Rückfragen stehen Ihnen Mitarbeiter des Instituts zur Verfügung

Frau Siebert, Dokumentation -353

Frau Petra Juretzko, Ärztin -353

Düsseldorf, den 9. Mai 2005

Stationär behandelte Pertussis-Erkrankungen

Risikofaktoren und Schutzwirkung der Impfung

Sehr geehrter «ANREDE» «TITEL» «NAME»,

die *Arbeitsgruppe Pertussis* führt gegenwärtig in Kooperation mit der 'Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde' eine bundesweite Untersuchung zu stationärer Behandlung in Zusammenhang mit Pertussis-Erkrankungen durch. In dieser Forschungsgruppe arbeiten Kinderärzte der Heinrich-Heine-Universität in Düsseldorf, Infektionsspezialisten des Klinikums Krefeld und Epidemiologen des Diabetes-Forschungsinstituts in Düsseldorf zusammen. Die Studie wird gefördert durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG).

In der Studie wird untersucht, in wieweit die derzeit in der Bundesrepublik verwendeten Pertussis-Impfungen auch bei noch nicht vollständiger Grundimmunisierung vor einem mit stationärem Aufenthalt einhergehenden bzw. kompliziert verlaufenden Keuchhusten schützen.

Dazu werden bundesweit Eltern von Fall- und Kontrollkindern u.a. zum Impfstatus ihres Kindes befragt. Die Eltern des Kindes «VORNAME» «NACHNAME» wohnhaft: «PATSTR», «PATPLZ» «PATORT», nehmen an der Studie teil. Sie haben uns gestattet (s. Anlage), von Ihnen Angaben zum Impfschutz des Kindes zu erfragen.

Wir bitten Sie deshalb, auf den nächsten zwei Seiten die Fragen zur Impfanamnese des Kindes zu beantworten und uns den ausgefüllten Fragebogen im portofreien Rückumschlag unfrankiert zurückzusenden.

Für Ihre freundliche Unterstützung danken wir Ihnen im voraus.

Ihre Pertussis-Arbeitsgruppe

Anlagen: - Einverständniserklärung
- Fragebogen
- Rückumschlag

13. Hausarztfragebogen

ARBEITSGRUPPE PERTUSSIS: KOMPLIKATIONEN BEI ERKRANKUNG UND IMPFUNG

in Zusammenarbeit mit
Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes-Forschungsinstituts an der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Hygiene und Laboratoriumsmedizin der Städtischen Krankenanstalten Krefeld
Erhebungseinheit für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED)
(Forschungsstelle für pädiatrische Epidemiologie bei der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde)

Rückantwort

Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut
Abt. Biometrie und Epidemiologie
Auf'm Hennekamp 65

40225 Düsseldorf

«LNR» «FALL»

Pertussis - Erkrankungen mit stat. Behandlung

Fragebogen für den impfenden Haus- oder Kinderarzt

1 Personalangaben des Kindes

«VORNAME» «NACHNAME»

«PATSTR»

«PATPLZ» «PATORT»

geb. «GEBTAG»

Einverständnis erteilt am: «EINVERST»

2 Impfstatus

Ist das Kind gegen Pertussis geimpft?

0 = nein

Die Beantwortung der weiteren Fragen entfällt. Senden Sie
uns den Fragebogen bitte im beiliegenden Freiumschlag
zurück. Herzlichen Dank!

1 = ja

Wenn ja, wieviele Impfungen hat das Kind bisher erhalten? [Anzahl]

Wir bitten Sie um einige Angaben zu den einzelnen Impfungen:

1. Impfung

Datum [Tag Monat Jahr]

Art des Impfstoffes

1 = Ganzzellimpfstoff

2 = azellulärer Impfstoff

3 = unbekannt

Hersteller

2. Impfung

Wurde die 2. Impfung gegeben?

0 = nein

1 = ja

Datum [Tag Monat Jahr]

Art des Impfstoffes

1 = Ganzzellimpfstoff

2 = azellulärer Impfstoff

3 = unbekannt

Hersteller

2 Impfstatus - Fortsetzung

3. Impfung

Wurde die 3. Impfung gegeben?

0 = nein
1 = ja

Datum [Tag Monat Jahr] |_|_|||_|_|||_|_|

Art des Impfstoffes

1 = Ganzzellimpfstoff
2 = azellulärer Impfstoff
3 = unbekannt

Hersteller _____

4. Impfung

Wurde die 4. Impfung gegeben?

0 = nein
1 = ja

Datum [Tag Monat Jahr] |_|_|||_|_|||_|_|

Art des Impfstoffes

1 = Ganzzellimpfstoff
2 = azellulärer Impfstoff
3 = unbekannt

Hersteller _____

Anmerkung

Lebenslauf

Petra Juretzko

Siebengebirgsallee 171

50939 Köln

Tel. 0221/463814

Email: zepenowski@t-online.de

geb. am 30.7.65 in Düsseldorf

Eltern: wohnhaft in Gummersbach

Vater: Hans Juretzko, Industriekaufmann

Mutter: Inge Juretzko, geb. Arndt, kaufmännische Angestellte

Familienstand: verheiratet, 1 Kind

1971-1973 Ev. Grundschule, Meerbusch-Büderich

1973-1975 Gemeinschaftsgrundschule Körnerstraße, Gummersbach

1975-1984 Grotenbach-Gymnasium, Gummersbach

1984 Abitur

12/1984-3/1985 Studium Französisch und Philosophie, Sorbonne, Paris

1985-1991 Medizinstudium, Universität zu Köln

11/1991-11/1998 Ärztin im Praktikum und Weiterbildungsassistentin der Inneren Medizin, Krankenhaus der Augustinerinnen, Köln

10/1998 Anerkennung als Fachärztin für Innere Medizin

12/1998-4/1999 Teilnahme am Seminar Medizinische Informatik, mibeg-Institut, Köln

seit 4/1999 Studium Gesundheitswissenschaften und Sozialmedizin

Heinrich Heine-Universität Düsseldorf

7/1999-7/2001 Wissenschaftliche Mitarbeiterin in der Abteilung Biometrie und Epidemiologie des Deutschen Diabetes Forschungs-Instituts an der Heinrich Heine-Universität Düsseldorf

1/2002-12/2002 Tätigkeit als angestellte Ärztin in der Internistischen Praxis von Dr. J. Stechel, Köln

Zusammenfassung

Mit Hilfe des aktiven Surveillance-Systems ESPED wurden im Zeitraum 1997-1998 bundesweit Daten zur Inzidenz hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen bei Kindern unter 16 Jahren und im Zeitraum 1997-2000 für hospitalisierte Verläufe mit Komplikationen erhoben. Nur etwa 4,5% der hospitalisierten Kinder im impffähigen Alter waren entsprechend der STIKO-Empfehlungen geimpft. 7.117 von insgesamt 11.151 stationären Behandlungstagen (63,8%) wurden durch nicht altersgerecht geimpfte Kinder verursacht, so dass ein erheblicher Teil der stationären Behandlungen durch einen ausreichenden Impfschutz hätte verhindert werden können. Die durchschnittliche Dauer des stationären Aufenthalts war verglichen mit anderen Erkrankungen lang und in einem hohen Maß traten Komplikationen auf. Die Inzidenz hospitalisierter Pertussiserkrankungen betrug im Zeitraum 1997-1998 2,68/ 100.000 Personenjahre, die Inzidenz komplikativer Verläufe im Zeitraum 1997-2000 0,83/ 100.000 Personenjahre. Es zeigte sich ein signifikanter Inzidenzrückgang mit der Zeit. Säuglinge hatten die höchste Inzidenz, etwa 70% der hospitalisierten Fälle waren jünger als 12 Monate. Die höhere Neuerkrankungsrate bei ausländischen Kindern könnte auf eine schlechtere Durchimpfung dieser Bevölkerungsgruppe hindeuten. In den neuen Bundesländern war Pertussis bis zur Wiedervereinigung selten und hat seitdem deutlich zugenommen. Hier war zudem der Anteil hospitalisierter Fälle im Alter von 6-15 Jahren ungewöhnlich hoch.

Basierend auf den Daten der Inzidenzstudie wurde die Effektivität der gebräuchlichen Pertussisimpfstoffe hinsichtlich hospitalisierungspflichtiger Pertussiserkrankungen unter Alltagsbedingungen in Deutschland untersucht. Für Kinder, die zwischen 06/1996 und 12/1998 geboren wurden, wurde die Effektivität mit einer modifizierten Screening-Methode geschätzt. Hierbei wurde der Impfstatus von erkrankten Kindern mit einer Bevölkerungsstichprobe verglichen. Die Effektivität der Impfung bei Kindern unter 16 Jahren wurde außerdem in einer gematchten Fall-Kontroll-Studie mit durch Einwohnermeldeämter rekrutierten Kontrollen geschätzt. Die Effektivität einer abgeschlossenen Grundimmunisierung betrug in der Fall-Kontroll-Studie 96,6%, in der populationsbasierten Untersuchung 99,8%. Bereits eine partielle Immunisierung zeigte einen Schutzeffekt in bezug auf hospitalisierungspflichtige Verläufe. In der Fall-Kontroll-Studie lag die Effektivität nach der zweiten Impfung bei 78,3%, in der populationsbezogenen Untersuchung ließ sich bereits nach einer Impfung ein Schutzeffekt nachweisen. Trotz hoher Effektivität der vorhandenen Pertussisimpfstoffe nach vollständiger und auch partieller Immunisierung wird in Deutschland die Immunisierung meist zu spät begonnen. Da vor allem junge Säuglinge von schweren Verläufen der Erkrankung bedroht sind, sind Interventionen für eine zeitgerechtere Pertussisimpfung erforderlich.