

Aktuelle Epidemiologie von *Bordetella-parapertussis*-Infektionen in Deutschland

Hintergrund

Keuchhusten wird in den meisten Fällen durch *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) verursacht, seltener auch durch *B. parapertussis*.¹ Während *B. pertussis* ausschließlich an den humanen Wirt adaptiert ist, existieren innerhalb der Spezies *B. parapertussis* zwei Linien, wobei die eine primär beim Menschen und die andere primär bei Schafen isoliert wird.^{2,3} Die gramnegativen Stäbchenbakterien *B. pertussis* und *B. parapertussis* bilden eine Vielzahl von Virulenzfaktoren, zu denen u. a. Adhäsine und verschiedene Toxine gehören.⁴ Nur die Spezies *B. pertussis* produziert das Pertussis-Toxin.⁵ Die genannten Virulenzfaktoren sind für die Adhärenz und anschließende Vermehrung der Bakterien auf dem zilienträgenden Epithel der Atemwege, die Umgehung der Immunabwehr und die Schädigung der Mukosa und damit für die klinische Symptomatik von Bedeutung. Die Übertragung der beiden hochkontagiösen Erreger erfolgt durch Tröpfcheninfektion.⁶ Das Krankheitsbild, das mehrere Wochen bis Monate dauern kann, besteht beim klassischen Keuchhusten aus drei Stadien.⁷ Erkältungsähnliche Symptome im **Stadium catarrhale** werden im **Stadium convulsivum** abgelöst von Hustenanfällen, bei denen die Hustenstöße von einem inspiratorischen Ziehen (Keuchen oder Stridor) gefolgt werden und anschließend oft mit Erbrechen enden. Das lang andauernde Abklingen der Symptome wird **Stadium decrementi** genannt. Säuglinge zeigen häufig nicht diese typischen Symptome, sondern können mit Apnoen auffallen. Weiterhin verläuft die Erkrankung bei geimpften Kindern sowie auch bei Jugendlichen und Erwachsenen häufig nicht in den klassischen Stadien, sondern zeigt sich lediglich als lang anhaltender Husten. Erkrankungen durch *B. parapertussis* verlaufen im Allgemeinen milder als die, die durch *B. pertussis* verursacht wurden, wenngleich auch schwere Erkrankungen mit klassischer Keuchhustensymptomatik und Ausbrüche vorkommen.^{8–11} Zu Komplikationen und Hospitalisierung kommt es am häufigsten bei Säuglingen, gefolgt von älteren Menschen.⁷ Todesfälle treten in Deutsch-

land selten und wenn, dann hauptsächlich bei jungen Säuglingen auf. Eine antibiotische Therapie ist möglich, verkürzt den klinischen Verlauf jedoch nur, wenn sie früh begonnen wird. Sie ist zudem für die Unterbrechung der Infektionsketten wichtig. Eine wirksame Impfung, die sich gegen *B. pertussis*-Infektionen richtet, steht in Form von azellulären Pertussisimpfstoffen (in Kombination mit weiteren Antigenen wie Diphtherie- und Tetanustoxoiden) zur Verfügung, die induzierte Immunität ist allerdings relativ kurzlebig und verhindert nicht eine Kolonisation oder Transmission.¹² Eine gewisse partielle Kreuzprotektion gegen *B. parapertussis*-Infektionen ist möglich.¹³ Der vorliegende Bericht stellt die Epidemiologie von *B. parapertussis*-Erkrankungen in Deutschland seit 2013 mit Fokus auf die aktuelle Situation dar.

Datengrundlage

Für die Darstellung der Epidemiologie von *B. parapertussis*-Infektionen wurden die gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) an das Robert Koch-Institut (RKI) übermittelten Fälle von Keuchhusten ausgewertet, die die Referenzdefinition (s. unten) erfüllen. Seit 2013 besteht gemäß § 6 IfSG eine bundesweite Meldepflicht für den Krankheitsverdacht, die Erkrankung und den Tod durch *B. pertussis* oder *B. parapertussis* (sog. Arzmeldepflicht) sowie für den direkten Nachweis der beiden Erreger und den indirekten Nachweis von *B. pertussis* (§ 7 IfSG, sog. Labormeldepflicht).¹⁴ An das RKI werden Fälle übermittelt, bei denen das der Falldefinition entsprechende klinische Bild eines Keuchhustens vorliegt und die entweder epidemiologisch oder labordiagnostisch bestätigt wurden, sowie Fälle, bei denen ein labordiagnostischer Nachweis vorliegt, aber das klinische Bild die Kriterien für Keuchhusten nicht erfüllt oder bei denen die klinischen Angaben fehlen. Das klinische Bild eines Keuchhustens nach der aktuellen Falldefinition ist erfüllt, wenn zusätzlich zum mindestens 14 Tage anhaltenden Husten anfallsweise auftretender Husten oder Erbrechen nach

den Hustenanfällen oder ein inspiratorischer Stridor aufgetreten ist. Bei Säuglingen erfüllt jeglicher Husten mit Apnoe das klinische Bild. Zudem ist in allen Altersgruppen das klinische Bild erfüllt, wenn es zum krankheitsbedingten Tod kommt. Die Referenzdefinition erfüllen nur Fälle klinisch-epidemiologisch und klinisch-labordiagnostisch bestätigter Erkrankungen. Für den labordiagnostischen Nach-

weis einer Erkrankung muss entweder ein direkter Erregernachweis (Erregerisolierung oder Nukleinsäurenachweis) oder ein indirekter Pertussis-Toxinachweis (IgA- oder IgG-Antikörper gegen das Pertussis-Toxin) vorliegen (s. Infobox 1). Der Direktnachweis kann für *B. pertussis* und *B. parapertussis* erfolgen, der serologische Nachweis jedoch nur für *B. pertussis*, da nur *B. pertussis* das Pertussis-Toxin

INFOBOX 1

Labordiagnostik bei Verdacht auf Keuchhusten

Gewinnung von Probenmaterial

- ▶ Bevorzugt Nasopharyngealabstrich oder Nasopharyngealaspirat innerhalb der ersten drei Wochen nach Symptombeginn.

Erregernachweis

- ▶ Primärdiagnostik vorzugsweise mit Real-Time-PCR-Verfahren, die mit hoher Spezifität und Sensitivität *B. pertussis* und *B. parapertussis* nachweisen können.
- ▶ Bei PCR-positiven Proben sollte zusätzlich der Erregernachweis mittels Anzucht (Kultur) angestrebt werden.

Die Isolierung von *Bordetella*-Stämmen ist wichtig, um frühzeitig *Vaccine-Escape*-Mutanten und Antibiotikaresistenzen zu erkennen und Übertragungswege mittels Sequenzierung und Typisierung aufzuklären. Das Konsiliarlabor bietet kulturelle Untersuchungen aus PCR-positiven Proben kostenfrei an. Bei Isolierung von *Bordetella*-Stämmen wird das Genom komplett sequenziert, um Verwandtschaftsverhältnisse von Isolaten zu bestimmen und die Genome auf die Anwesenheit von u. a. Virulenzfaktoren und Resistenzmarkern hin zu untersuchen.

Serologie

- ▶ Wenn der direkte Erregernachweis zu Beginn der Erkrankung nicht möglich war, ist der Nachweis von Pertussis-Toxin-Antikörpern ab ca. zwei Wochen nach Symptombeginn möglich (*Cave*: detaillierte Impfanamnese erheben, denn auch die Pertussisimpfung induziert Pertussis-Toxin-Antikörper).
- ▶ Der Nachweis von Antikörpern gegen weitere *B.-pertussis*-Antigene wird für diagnostische Zwecke aufgrund mangelnder Spezifität nicht empfohlen.
- ▶ Eine spezifische serologische Diagnostik ist für *B.-parapertussis*-Infektionen nicht verfügbar.

Bei Fragen zur Labordiagnostik oder zur Zusage von klinischen Proben oder *Bordetella*-Isolaten steht Ihnen das Konsiliarlabor für Bordetellen gerne zur Verfügung.

Konsiliarlabor für Bordetellen

D&F Institut für Hygiene, Mikrobiologie
und Umweltmedizin
Medizinische Universität Graz
Neue Stiftingtalstraße 6
8010 Graz
Österreich

Tel.: +43 316 385 73701
Fax: +43 316 385 79649
Web: <https://hygiene.medunigraz.at/konsiliarlabor-fuer-bordetellen>



bildet. Aus diesem Grund wurden in den nachfolgenden Auswertungen Fälle, bei denen nur ein serologischer Nachweis und kein Direktnachweis erfolgt war und bei denen eine spezifische Erregerangabe fehlte, der Kategorie „*B. pertussis*“ zugeordnet. Fälle, bei denen als Erreger *B. parapertussis* und nur ein serologischer Nachweis angegeben war, wurden von den folgenden Auswertungen ausgeschlossen, da eine spezifische serologische Diagnostik für *B. parapertussis* nicht verfügbar ist und aus den Daten nicht gefolgert werden kann, ob es sich tatsächlich um *B. parapertussis*-Infektionen handelt.

Die Auswertungen wurden auf Fälle mit Meldedatum im Zeitraum zwischen dem 1.1.2013 und 30.6.2023 begrenzt (Datenstand 14.7.2023). Als präpandemischer Zeitraum wurde die Periode vom 1. Quartal (Q) 2013 bis einschließlich Q1/2020 definiert und die Epidemiologie der Fälle aus diesem Zeitraum mit der aktuellen Epidemiologie der Fälle aus den letzten drei Quartalen (Q4/2022 bis Q2/2023) verglichen. Die statistischen Analysen (Chi-Quadrat-Test, Exakter Fisher-Test und Wilcoxon-Rangsummen-Test) wurden mit Stata 17.0 durchgeführt.

Aktuelle Epidemiologie Fallzahlen und Inzidenz

Im Zeitraum vom 1.1.2013 bis 30.6.2023 wurden in Deutschland 148.016 Keuchhustenfälle übermittelt, von denen 93.322 (63,0 %) die Referenzdefinition erfüllten. 24.147 Fälle ohne eine spezifische Erregerangabe, jedoch mit einer positiven Serologie, wurden der Kategorie „*B. pertussis*“ zugeordnet, davon erfüllten 18.174 (75,3 %) die Referenzdefinition. Der Anteil der Keuchhustenfälle, der die Referenzdefinition erfüllte, nahm seit 2013 ab (2013: 83,4 % und 2022: 40,7 %; $p=0,000$). Mit 64,1 % (80.961 Fälle) erfüllte ein höherer Anteil der Fälle mit Angabe von *B. pertussis* die Referenzdefinition als bei den Fällen mit Angabe von *B. parapertussis*, bei denen der Anteil 40,6 % (4.411 Fälle) betrug. Sowohl bei *B. pertussis*- als auch bei *B. parapertussis*-Fällen ließ sich im Beobachtungszeitraum eine Abnahme dieses Anteils beobachten. Der Grund, weshalb die Fälle die Referenzdefinition nicht erfüllten, lag zumeist an der nicht erfüllten klinischen Symptomatik: Bei *B. pertussis*-Fällen waren dies knapp 70 %, bei

B. parapertussis-Fällen knapp 80 % dieser Fälle. Dies kann sowohl daran liegen, dass die Erkrankten aufgrund der Impfung einen milderen Verlauf nach *B. pertussis*-Infektion zeigten und damit die für die Falldefinition erforderliche klinische Symptomatik (insbesondere Husten über 14 Tage) nicht aufwiesen. Ein anderer Grund wäre, dass die Erkrankung bereits so früh diagnostiziert und gemeldet wurde, dass die Symptomatik noch keine 14 Tage bestand und anschließend keine weiteren Ermittlungen stattfanden. Dafür spricht, dass sich seit 2013 in den übermittelten Fällen zunehmend der Direktnachweis als Nachweismethode im Frühstadium beobachten lässt und weniger die Serologie angegeben wird. Auch der Anteil der Fälle, der bereits weniger als 14 Tage nach Symptombeginn gemeldet wird, hat über diese Zeit zugenommen.

Die jährlichen Keuchhustenfallzahlen, die die Referenzdefinition erfüllten, schwankten in den Jahren 2013 bis 2019 zwischen etwa 9.000 und 17.000 Fällen pro Jahr (s. [Abb. 1](#)). *B. parapertussis* war in diesem Zeitraum für 0,7 % ($n=56$ im Jahr 2013) bis 8,4 % ($n=833$ im Jahr 2019) der übermittelten Fälle mit Erregerspezifikation ursächlich; dieser Anteil zeigte von 2013 bis 2019 eine zunehmende Tendenz. Während der Coronavirus Disease 2019-(COVID-19-) Pandemie wurden deutlich weniger Keuchhustenfälle übermittelt, was vermutlich einem echten Rückgang der Fallzahlen entsprach und auf die allgemeinen Infektionsschutzmaßnahmen zurückgeführt werden kann. Die Fallzahlen stiegen dann im Q4/2022 zwar wieder sprunghaft an, blieben aber noch deutlich unter dem präpandemischen Niveau. Auffällig war dabei der stark angestiegene relative Anteil der *B. parapertussis*-Fälle an allen Keuchhustenfällen, der in den letzten drei Quartalen (Q4/2022–Q2/2023) jeweils über 50 % betrug und damit so hoch wie noch nie seit der systematischen Erfassung der Krankheitsfälle in Deutschland war.

Der Anstieg der *B. parapertussis*-Fallzahlen zeigt sich in beinahe allen Altersgruppen, am ausgeprägtesten jedoch bei den 1- bis 4-Jährigen, gefolgt von Säuglingen unter 1 Jahr und den 5- bis 9-Jährigen. Diese Altersgruppen wiesen sowohl vor der COVID-19-Pandemie als auch in den letzten drei Quartalen die höchsten Inzidenzen auf (s. [Abb. 2a](#) und [Abb. 2b](#)). Die Inzidenz von *B. parapertussis*-

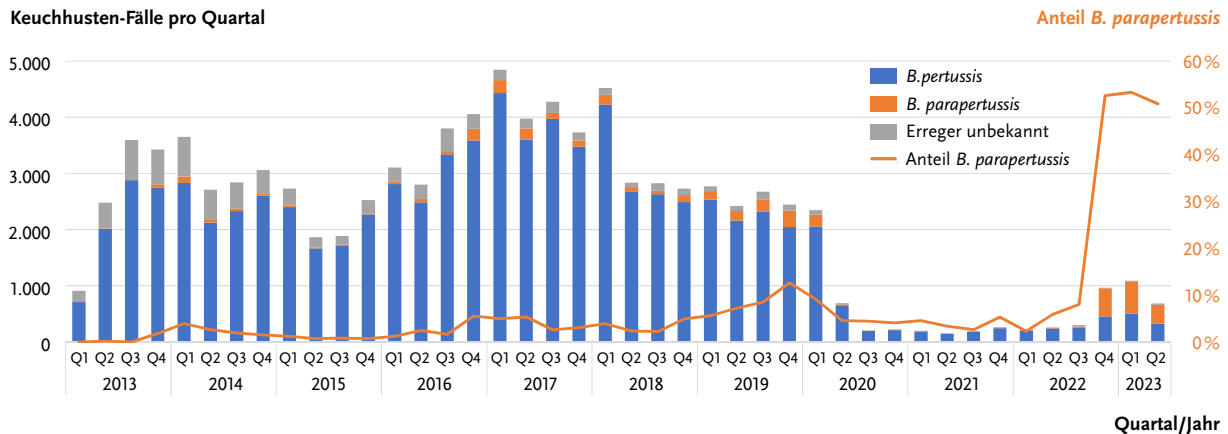


Abb. 1 | Keuchhustenquartalsfallzahlen nach Erreger (N=93.322) und Anteil von *B. paraptussis* bei Vorhandensein von spezifischen Erregerangaben (n=85.372; gemäß IfSG übermittelte Keuchhustenfälle nach Referenzdefinition, 1.1.2013 bis 30.6.2023 [Datenstand 14.7.2023])

***B. paraptussis*-Fälle/Quartal/1 Mio. Einw.**

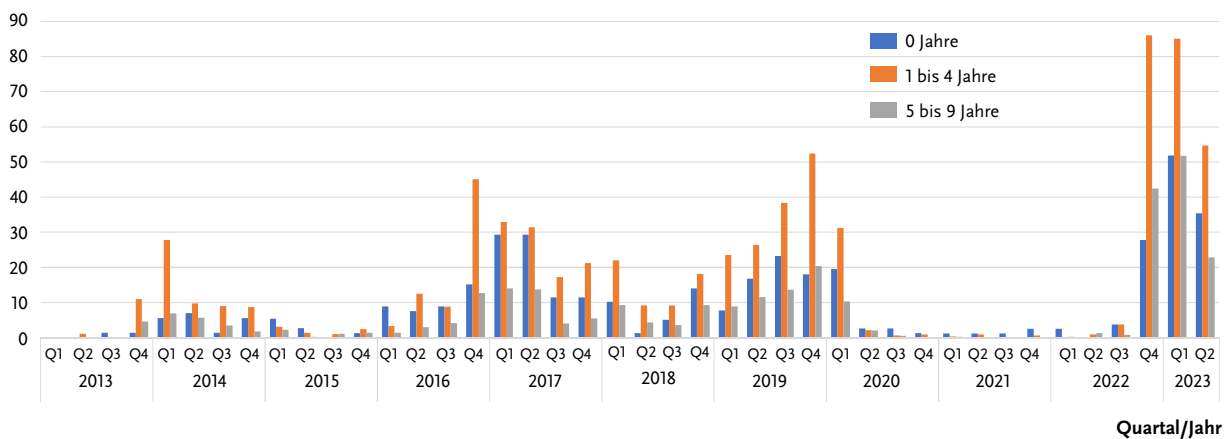


Abb. 2a | *B. paraptussis*-Inzidenz pro 1 Mio. Einwohner (Einw.) und Quartal nach Altersgruppe der 0- bis 9-jährigen; n=3.653; gemäß IfSG übermittelte Keuchhustenfälle nach Referenzdefinition, 1.1.2013 bis 30.6.2023 (Datenstand 14.07.2023)

***B. paraptussis*-Fälle/Quartal/1 Mio. Einw.**

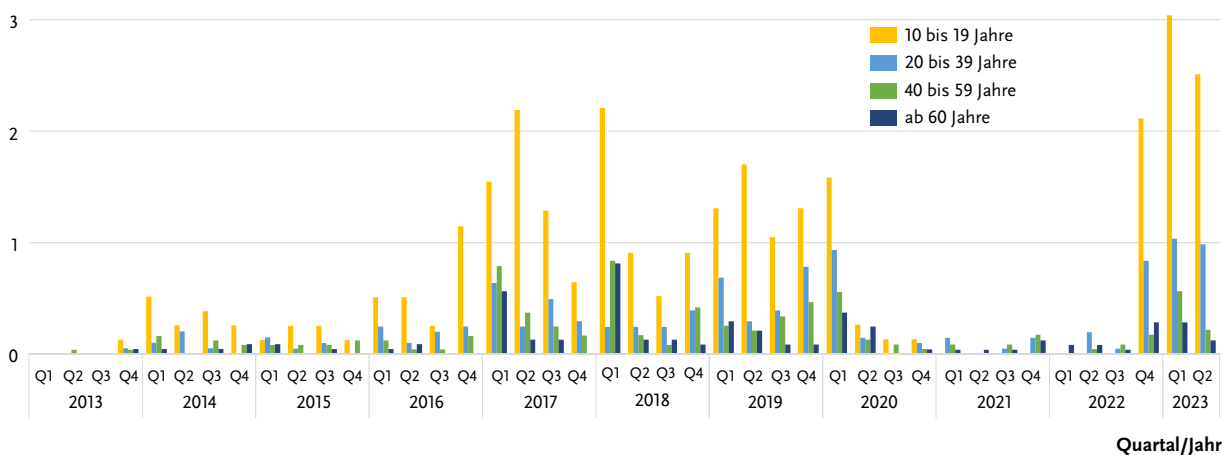


Abb. 2b | *B. paraptussis*-Inzidenz pro 1 Mio. Einwohner (Einw.) und Quartal nach Altersgruppe der 10- bis >60-jährigen; n=758; gemäß IfSG übermittelte Keuchhustenfälle nach Referenzdefinition, 1.1.2013 bis 30.6.2023 (Datenstand 14.07.2023)

Erkrankungen übertraf damit in den letzten drei Quartalen in allen Altersgruppen unter 20 Jahre deutlich alle vorangegangenen Quartale, wohingegen die *B. pertussis*-Inzidenz in allen Altersgruppen weiterhin unter dem präpandemischen Niveau blieb (nicht dargestellt).

Die ausgeprägteste Zunahme der Quartalsfallzahlen für *B. paraptussis* in Q4/2022–Q2/2023 gegenüber dem jeweiligen Mittelwert der entsprechenden Quartale der vier präpandemischen Jahre war in der Altersgruppe 5 bis 9 Jahre (Q4/2022: +275 %, Q1/2023: +412 %, Q2/2023: +197 %), gefolgt von den 1- bis 4-Jährigen (Q4/2022: +159 %, Q1/2023: +214 %, Q2/2023: +183 %) zu beobachten (s. Abb. 3). Die Zunahme der Fallzahl in der Altersgruppe ab 60 Jahre in Q4/2022 beruht auf einer absoluten Fallzahl von sieben Fällen, sodass diese mit Vorsicht gewertet werden sollte. Die *B. pertussis*-Fallzahlen liegen weiterhin in jeder Altersgruppe unter den Mittelwerten der entsprechenden präpandemischen Quartale (jeweils Abnahme der Gesamtfallzahlen um mehr als 80 %).

Die beobachteten Inzidenzen zeigen in den verschiedenen Bundesländern z. T. große Unterschiede. In Thüringen, wo im gesamten Beobachtungszeitraum mit 17,4 % der höchste Anteil von übermittel-

ten *B. paraptussis*-Fällen an Fällen mit Erregerspezifikation beobachtet wurde, betrug die Inzidenz in Q4/2022, Q1/2023 und Q2/2023 64, 66 bzw. 44 *B. paraptussis*-Erkrankungen/1 Mio. Einwohner (Einw.) und Quartal (s. Tab. 1). Die nächsthöchsten Quartalsinzidenzen wurden in Q4/2022 in Sachsen-Anhalt und Niedersachsen, in Q1/2023 in Sachsen-Anhalt und in Q2/2023 in Mecklenburg-Vorpommern beobachtet. Durch den hohen Anteil von *B. paraptussis*-Infektionen, die häufig aufgrund noch nicht bestehender 14-tägiger Hustendauer die Referenzdefinition nicht erfüllen, ist von einer hohen Dunkelziffer auszugehen.

Demografie

Im Gegensatz zur Erkrankung durch *B. pertussis* (57,0 % bei Mädchen/Frauen bei 80.759 Fällen mit Angabe von männlichem oder weiblichem Geschlecht), betrifft die Erkrankung durch *B. paraptussis* beide Geschlechter gleichermaßen: 51,0 % der übermittelten Fälle traten bei Mädchen bzw. Frauen und 49,0 % bei Jungen bzw. Männern auf ($n=4.400$ Fälle mit Geschlechtsangabe). Diese Geschlechterverteilung hat sich in der aktuellen Situation nicht verändert: Präpandemisch waren 51,1 % der 2.652 Fälle und in den letzten drei Quartalen des Studienzeitraums 49,9 % der 1.418 Fälle weiblich ($p=0,479$). Bei der Altersverteilung der Erkrankten zeigen sich

Fallzahländerung

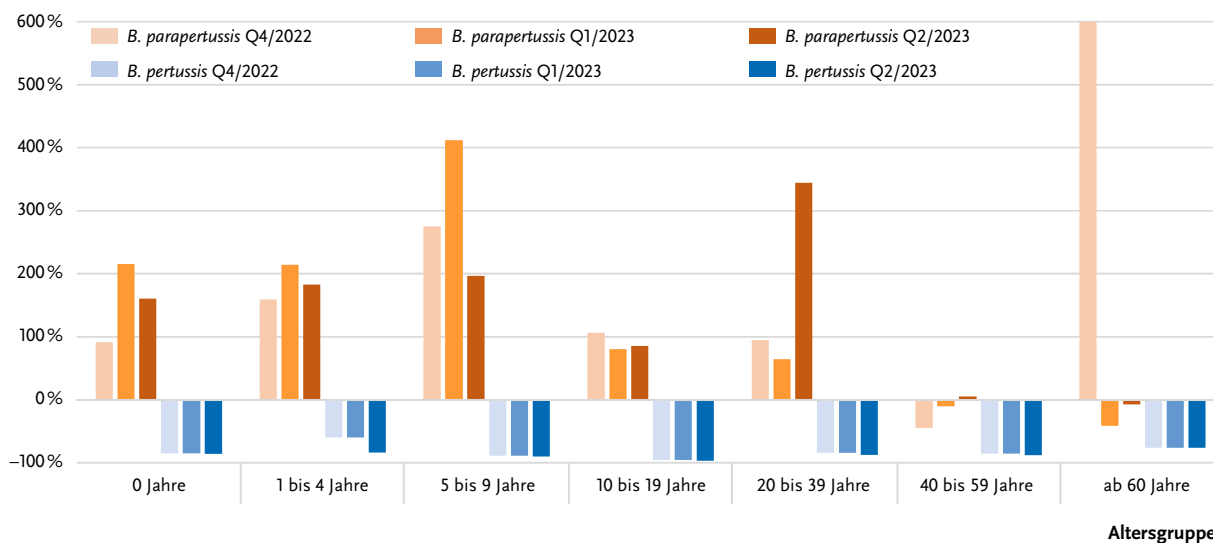


Abb. 3 | Veränderungen der Quartalsfallzahlen im Vergleich zum Mittelwert der entsprechenden präpandemischen Quartale (für Q4/2022 und Q2/2023: 2016–2019, für Q1/2023: 2017–2020) nach Erreger und Altersgruppe (Datenstand 14.07.2023)

Bundesland	Mittelwert der jeweiligen Quartale der vier präpandemischen Jahre				letzte drei Quartale des Studienzeitraums		
	Q2/ 2016–2019	Q3/ 2016–2019	Q4/ 2016–2019	Q1/ 2017–2020	Q4/ 2022	Q1/ 2023	Q2/ 2023
Baden-Württemberg	0,7	0,9	0,9	0,9	1,7	1,7	1,2
Bayern	1,5	1,6	3,5	2,4	3,4	9,1	4,2
Berlin	1,1	1,4	1,3	2,6	1,4	3,8	1,6
Brandenburg	7,1	2,4	4,0	2,7	5,5	12,6	8,3
Bremen	0,7	1,5	1,1	0,7	0,0	0,0	0,0
Hamburg	1,2	1,2	3,4	3,1	4,9	16,7	0,0
Hessen	0,2	0,1	1,7	0,7	0,3	1,1	0,8
Mecklenburg-Vorpommern	8,2	1,9	1,4	3,7	5,0	13,0	26,1
Niedersachsen	0,5	0,3	1,1	1,2	18,1	3,6	1,2
Nordrhein-Westfalen	0,6	0,7	0,7	1,2	2,1	2,8	0,8
Rheinland-Pfalz	0,6	0,7	1,1	1,1	1,0	2,9	5,6
Saarland	0,5	0,0	0,3	0,0	0,0	0,0	0,0
Sachsen	2,1	3,9	6,5	4,2	9,4	7,2	5,4
Sachsen-Anhalt	4,4	3,5	5,2	6,8	18,4	27,7	12,0
Schleswig-Holstein	0,9	0,5	1,8	2,8	1,0	4,4	2,1
Thüringen	9,4	8,2	13,2	18,3	64,5	66,4	44,1

Tab. 1 | Quartalsinzidenzen von *B. parapertussis*-Erkrankungen pro 1 Mio. Einwohner nach Bundesland: Mittelwerte der jeweiligen Quartale der vier präpandemischen Jahre sowie die letzten drei Quartale des Studienzeitraums Q4/2022 bis Q2/2023

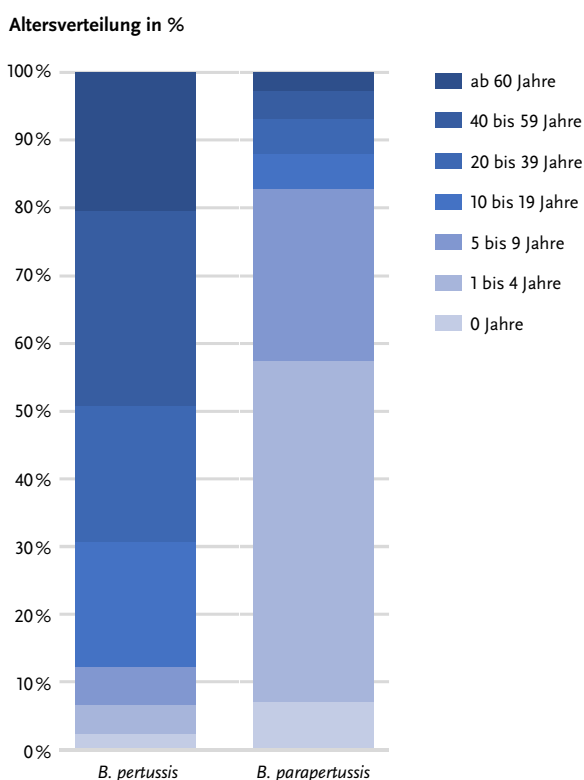


Abb. 4 | Altersverteilung der Keuchhustenfälle nach Erreger im Zeitraum 1.1.2013 bis 30.6.2023 (n=85.315; Datenstand 14.7.2023)

ebenfalls Unterschiede in Abhängigkeit vom Erreger (s. Abb. 4). Bei *B. pertussis*-Erkrankungen haben die hohen Impfquoten bei der Pertussisimpfung im Säuglings- und Kleinkindesalter dazu geführt, dass der Großteil der übermittelten Fälle inzwischen Erwachsene betrifft. Im gesamten Studienzeitraum waren 69,3% der *B. pertussis*-Fälle 20 Jahre und älter (80.904 Fälle mit Altersangabe), das mediane Alter der Fälle lag bei 39 Jahren. *B. parapertussis*-Erkrankungen hingegen traten überwiegend im Kindesalter auf. 3.653 Fälle waren Kinder < 10 Jahre (82,8%), das mediane Alter betrug 4 Jahre. Im Vergleich des präpandemischen Zeitraums mit den letzten drei Quartalen des Studienzeitraums gibt es keine relevanten Unterschiede: Der höchste Anteil der Fälle trat bei den 1- bis 4-Jährigen, gefolgt von den 5- bis 9-Jährigen auf.

Klinischer Verlauf

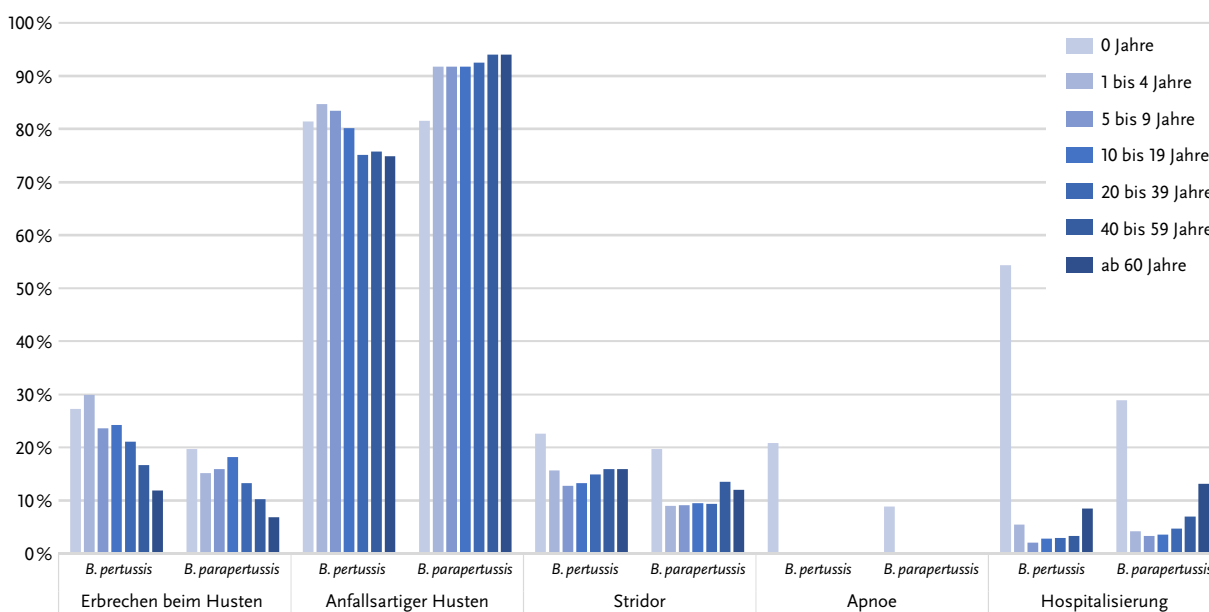
Bei der Übermittlung der Fälle besteht die Möglichkeit, eine Reihe von Symptomen anzugeben. Diese und insbesondere das Vorliegen eines mindestens 14 Tage anhaltenden Hustens sind für die Erfüllung der Falldefinition (und Referenzdefinition) entscheidend. Da hier nur die übermittelten Symptome der

Fälle nach Referenzdefinition ausgewertet wurden, erfolgt keine Auswertung der Symptome „Husten“ bzw. „mindestens 14 Tage anhaltender Husten“, diese lagen für beide Erreger in beinahe allen Fällen vor. Erbrechen beim Husten sowie Stridor kamen bei Erkrankungen durch *B. pertussis* etwas häufiger vor als bei Erkrankungen durch *B. parapertussis* und in den jüngeren Altersgruppen (Erbrechen bei unter 20-Jährigen bzw. Stridor bei Säuglingen) etwas häufiger als bei Älteren (s. Abb. 5). Hingegen wurde die Angabe „anfallsartiger Husten“ in allen Altersgruppen, außer bei Säuglingen, häufiger bei *B. parapertussis*-Fällen übermittelt. Apnoen kamen mit 20,9 % bei Säuglingen mit *B. pertussis*-Infektion (1.855 Fälle mit Angabe) signifikant häufiger vor als bei Säuglingen mit *B. parapertussis*-Infektion, wo dies in 8,9 % der Fälle angegeben war (315 Fälle mit Angabe; $p=0,000$). Im zeitlichen Verlauf gab es unter Säuglingen keine signifikante Änderung beim Anteil der *B. parapertussis*-Fälle mit Apnoen. Vor der COVID-19-Pandemie wurde bei 9,3 % der 194 Säuglingsfälle eine Apnoe angegeben, in den letzten drei Quartalen des Studienzeitraums und bei vergleichsweise kleinen Fallzahlen bei 6,6 % der insgesamt 91 Säuglingsfälle ($p=0,502$).

Aus der Literatur ist bekannt, dass *B. parapertussis*-Infektionen zumeist milder verlaufen als *B. pertussis*-Infektionen, wobei diese Erkenntnis vor allem auf die Prävakzineära zurückgeht und somit Ungeimpfte betrifft.⁸ Doch auch nach Einführung der Impfungen zeigte sich bei den übermittelten *B. parapertussis*-Fällen, dass die meisten Symptome weniger häufig auftraten als bei den *B. pertussis*-Fällen, von denen 44,1 % zumindest einmal geimpft waren. Da eine spezifische Labordiagnostik jedoch meist nur bei Vorhandensein bestimmter Symptome erfolgt und für die Referenzdefinition das klinische Bild der Falldefinition (s. oben) erfüllt sein muss, sollten diese Ergebnisse nur mit Vorsicht interpretiert werden. Dennoch könnte die etwas häufigere Angabe von anfallsartigem Husten bei den *B. parapertussis*-Fällen auch dadurch erklärt werden, dass bei geimpften Personen Pertussisverläufe mitigiert werden.

Eine Hospitalisierung wurde für 6,2 % der *B. parapertussis*-Fälle (3.839 Fälle mit Angabe) und 5,5 % der *B. pertussis*-Fälle (71.306 Fälle mit Angabe) angegeben ($p=0,048$). Bei etwa einem Fünftel der hospitalisierten *B. parapertussis*-Fälle und etwa einem Drit-

Anteil Fälle nach RD



Symptom/Hospitalisierung nach Erreger und AG

Abb. 5 | Anteil der übermittelten Fälle nach Referenzdefinition (RD) mit Angabe des jeweiligen Symptoms ($n=85.315$) und Hospitalisierung ($n=75.145$) nach Altersgruppe (AG) und Erreger im Zeitraum 1.1.2013 bis 30.6.2023 (Datenstand 14.7.2023)

tel der *B. pertussis*-Fälle fehlte die Angabe zum Grund der Hospitalisierung. Unter den Fällen mit Angabe hierzu wurden 92,1% der 191 hospitalisierten *B. parapertussis*-Fälle und 86,7% der 2.577 hospitalisierten *B. pertussis*-Fälle aufgrund des Keuchhustens hospitalisiert. Ähnlich wie bei *B. pertussis*-Fällen wurden *B. parapertussis*-Fälle häufiger hospitalisiert, wenn sie sehr jung oder älter als 60 Jahre waren: Für 28,9% der Säuglinge ($n=294$), 4,2% der 1- bis 4-Jährigen ($n=1.939$) und 13,1% der Personen ab 60 Jahre ($n=107$) wurde eine Hospitalisierung angegeben, die jeweiligen Anteile bei *B. pertussis*-Fällen betragen 54,3% ($n=1.727$), 5,5% ($n=2.946$) bzw. 8,5% ($n=14.694$). Vor der COVID-19-Pandemie wurde mit 5,7% ein etwa gleich hoher Anteil der *B. parapertussis*-Fälle hospitalisiert wie in den letzten drei Quartalen des Studienzeitraums mit 6,7% (2.333 bzw. 1.212 Fälle mit Angabe; $p=0,266$). Unter den *B. parapertussis*-Fällen mit Angaben zum Hospitalisierungsgrund wurden sowohl präpandemisch als auch in den letzten drei Quartalen des Studienzeitraums gut 90% aufgrund von Keuchhusten hospitalisiert (92,0% bzw. 93,1%; 100 bzw. 72 Fälle mit Angabe).

Die ähnlich hohen Hospitalisierungsquoten bei übermittelten *B. parapertussis*- und *B. pertussis*-Infektionen spiegeln nicht wider, dass – wie aus der Literatur bekannt – Erkrankungen durch *B. parapertussis* zumeist milder verlaufen als *B. pertussis*-Erkrankungen. *B. parapertussis*-Erkrankungen treten v. a. im Kindesalter auf, in dem Hospitalisierungen häufiger sind, wohingegen *B. pertussis*-Erkrankungen häufiger bei Erwachsenen vorkommen. Es ist zudem denkbar, dass v. a. *B. parapertussis*-Infektionen mit mildereren Verläufen häufiger unerkannt verlaufen, weil eine Labordiagnostik erst bei länger anhaltendem Husten erfolgt, wenn ein direkter Erregernachweis nicht mehr gelingt, aber eine Routine-Serologie für *B. parapertussis* nicht verfügbar ist. Bei schweren Verläufen, die eine Hospitalisierung erfordern, wird wahrscheinlich häufiger als bei ambulant geführten Verläufen eine spezifische Diagnostik veranlasst. Eine höhere „Dunkelziffer“ von unerkannten ambulant geführten *B. parapertussis*-Fällen würde die Hospitalisierungsquote nach oben verzerren. Denkbar wäre auch, dass *B. parapertussis*-Infektionen häufiger als Zufallsdiagnose bei Hospitalisierung aufgrund anderer Ursache gestellt wird.

Jedoch werden die übermittelten Fälle zum größten Teil tatsächlich aufgrund eines Keuchhustens hospitalisiert.

In Deutschland traten Todesfälle im Zusammenhang mit Keuchhusten in jüngster Zeit nur selten auf: Von 15 übermittelten Todesfällen wurde für fünf Fälle angegeben, dass sie an Keuchhusten verstorben waren, für neun Fälle wurde angegeben, dass sie aufgrund einer anderen Ursache verstarben und bei einem Fall fehlt die Angabe der Todesursache. Die Seltenheit letaler Verläufe könnte durch die hohen Impfquoten im frühen Säuglingsalter erklärt werden, seit einigen Jahren trägt auch die Impfung

INFOBOX 2

Todesfall Säugling

Ein 2 Monate alter Säugling wurde wegen klinischer Zeichen einer Gastroenteritis und Pneumonie stationär aufgenommen. Tests auf das humane Respiratorische Synzytial-Virus (RSV), Severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) sowie Influenza aus Nasopharyngealsekret waren jeweils negativ. Das C-reaktive Protein (CRP) im Serum betrug 20 mg/l, im Blutbild fanden sich 6.800 Leukozyten/ μ l. Im Verlauf des Aufnahmetages verschlechterte sich der Zustand des Säuglings. Er zeigte eine zunehmend angestrengte Atmung. Am darauffolgenden Tag wurden wegen einer bilateralen Pneumonie eine antibiotische Therapie mit Cefotaxim intravenös begonnen und eine Behandlung mit High-Flow-Sauerstoff eingeleitet, am selben Tag dann Umstellung auf Continuous Positive Airway Pressure- (CPAP-) Beatmung mit anschließender Stabilisierung der Oxygenierung. Wegen paroxysmalen Hustens wurde zudem eine PCR auf Bordetellen veranlasst. Am dritten Hospitalisationstag kam es zu einer plötzlichen Verschlechterung mit Apnoen, Intubation und Beatmung, kurz darauf zum Kreislaufstillstand, einer frustrierten Reanimation und dem Tod des Kindes. Eine Autopsie wurde nicht durchgeführt. Das Ergebnis der PCR wurde vier Tage später bekannt: *B. parapertussis* positiv, *B. pertussis* negativ.

schwangerer Frauen zum Schutz der Säuglinge in den ersten Lebenswochen bei.^{15,16} Bei zwei der vier Fälle mit Keuchhusten als Todesursache konnte *B. parapertussis* als Erreger nachgewiesen werden, was als sehr seltenes Ereignis gilt (s. hierzu auch [Infobox 2](#)).

Impfung

Angaben zum Impfstatus lagen bei 69,8 % der 4.411 *B. parapertussis*-Fälle und 80,9 % der 80.961 *B. pertussis*-Fälle vor. Mit 71,6 % war ein höherer Anteil der *B. parapertussis*-Fälle (3.079 Fälle mit Angabe) als der *B. pertussis*-Fälle mit 44,1 % (65.490 Fälle mit Angabe) nach den übermittelten Angaben mindestens einmal gegen Pertussis geimpft. Dieser Unterschied lässt sich in allen Altersgruppen beobachten. Da die Pertussisimpfung jedoch nicht gegen *B. parapertussis* gerichtet ist, wurde der Impfstatus für den vorliegenden Bericht nicht detaillierter ausgewertet.

Zusammenfassende Einschätzung der Situation in Deutschland

Im Zuge der COVID-19-Pandemie und den damit verbundenen Infektionsschutzmaßnahmen war ein deutlicher Rückgang der Keuchhustenfallzahlen in Deutschland zu beobachten. Während die *B. pertussis*-Fallzahlen derzeit weiterhin unter dem präpandemischen Niveau verbleiben, lässt sich seit Q4/2022 eine deutliche Zunahme von *B. parapertussis*-Erkrankungen beobachten, die die präpandemischen Fallzahlen übertrifft. Hinsichtlich der demografischen Charakteristika und der räumlichen Verteilung blieb die Epidemiologie der *B. parapertussis*-Erkrankung in den vergangenen drei Quartalen im Vergleich zum präpandemischen Zeitraum weitestgehend unverändert: Es sind vorwiegend Kinder bis zum Grundschulalter betroffen und Bundesländer mit höheren Inzidenzen von *B. parapertussis*-Erkrankungen in der Vergangenheit weisen weiterhin die höheren *B. parapertussis*-Fallzahlen auf. Die unveränderten Häufigkeiten von Apnoen bei Säuglingen und Hospitalisierungen deuten auf eine gleichbleibende Schwere der *B. parapertussis*-Erkrankungen im zeitlichen Verlauf hin. Die Ursachen für die gestiegenen *B. parapertussis*-Fallzahlen sind unklar, es ist aber anzunehmen, dass mehrere Faktoren dazu beitragen. Zum einen kam es während der

COVID-19-Pandemie und den begleitenden allgemeinen Infektionsschutzmaßnahmen ähnlich wie bei anderen respiratorisch übertragbaren Infektionskrankheiten zu einem Einbruch der Keuchhustenfallzahlen – sowohl der durch *B. pertussis* als auch der durch *B. parapertussis* bedingten. Nach weitgehendem Wegfall der Infektionsschutzmaßnahmen ist anzunehmen, dass *B. parapertussis* wieder ähnlich wie vor der Pandemie zirkulieren kann, nun aber auf mehr susceptible Personen trifft: Sehr junge Kinder haben sich noch nicht mit dem Erreger auseinandergesetzt, Personen in höheren Altersgruppen haben wahrscheinlich keine ausreichende Immunität mehr, da der letzte Kontakt mit dem Erreger länger zurückliegt. Ähnliche Beobachtungen ließen sich in den vergangenen Monaten auch für andere bakterielle wie virale Erreger machen.¹⁷

Ein weiterer Grund, der einen Teil des Fallzahlanstiegs erklären könnte, liegt möglicherweise in dem vermehrten Einsatz von Multiplex-PCR-Verfahren im Rahmen der Diagnostik von Atemwegserkrankungen. Bei diesen Tests können mehrere virale und bakterielle Atemwegspathogene, oftmals einschließlich *B. pertussis* und *B. parapertussis*, simultan nachgewiesen werden. Da im Laufe der COVID-19-Pandemie zunehmend Multiplex-PCR-Verfahren auch im ambulanten Bereich eingesetzt wurden, ist anzunehmen, dass Nachweise von *B. parapertussis* auch ohne entsprechende Verdachtsdiagnose vorlagen.

Unklar ist ebenfalls der Grund dafür, dass dieser Fallzahlanstieg isoliert für *B. parapertussis*-Erkrankungen, jedoch nicht für *B. pertussis*-Erkrankungen beobachtet werden kann. Eine mögliche Erklärung findet sich in der hohen Pertussisimpfquote bei Säuglingen und Kleinkindern: 2020 haben mehr als 90 % der Kinder im Alter von 15 Monaten drei Pertussisimpfungen erhalten und 92 % der Kinder können zur Einschulungsuntersuchung eine altersentsprechend vollständige Pertussisimpfserie nachweisen.¹⁵ Es ist deshalb möglich, dass sich die *B. pertussis*-Fallzahlen aufgrund der wirksamen Impfung im Vergleich zu den *B. parapertussis*-Fallzahlen nur mit Verzögerung dem präpandemischen Niveau annähern werden.

Die Auswertung von Meldedaten gemäß IfSG bietet eine schnelle und umfassende Möglichkeit, die Epidemiologie von Infektionskrankheiten zu überwachen und insbesondere bei unerwarteten Trends Auffälligkeiten zu beschreiben und ggf. Hypothesen abzuleiten. Dazu ist eine hohe Datenqualität und -vollständigkeit unerlässlich. Aussagekräftige Auswertungen sind auf möglichst vollständige und umfassende Informationen bzgl. des klinischen Bildes und der Labordiagnostik angewiesen. Die Labordiagnostik bei einem Verdacht auf Keuchhusten ist nicht ohne Tücken, deshalb sei hier auf den [RKI-Ratgeber Keuchhusten](#) und die Zusammenfassung (s. [Infobox 1](#)) verwiesen.

Der aktuelle Fallzahlenanstieg von übermittelten *B. parapertussis*-Erkrankungen hat wahrscheinlich mehrere Ursachen: Ein sogenannter Nachholeffekt nach der COVID-19-Pandemie, ein verändertes Diagnostikverhalten, das Fehlen einer ausreichend wirksamen Impfung und vielleicht noch weitere Ursachen. Die im Vergleich zur präpandemischen Periode unveränderte Demografie und Schwere der übermittelten Fälle liefern keinen Hinweis auf veränderte Erregereigenschaften: Zumeist verläuft die Erkrankung mild. Nichtsdestotrotz kann auch eine *B. parapertussis*-Erkrankung insbesondere bei jungen Säuglingen mit einem hospitalisierungsbedürftigen Verlauf einhergehen, weshalb hier auf die empfohlenen Maßnahmen für Erkrankte und enge Kontaktpersonen im [RKI-Ratgeber](#) hingewiesen werden soll. Unabhängig vom Erreger gilt für an Keuchhusten Erkrankte ein Besuchs- bzw. Tätigkeitsverbot in Gemeinschaftseinrichtungen, bis eine Weiterverbreitung nicht mehr zu befürchten ist. Dies ist in der Regel fünf Tage nach Beginn einer wirksamen antibiotischen Therapie oder ohne Therapie 21 Tage nach Beginn des Hustens der Fall.¹⁸ Für Krankheitsverdächtige gilt ebenfalls ein Besuchs- und Tätigkeitsverbot. Krankheitsverdächtig sind Personen mit Husten, die Kontakt zu einer Person mit bestätigtem Keuchhusten während der infektiösen Phase hatten. Für asymptomatische Kontaktpersonen gilt weder ein Besuchs-/Tätigkeitsverbot noch ist eine Labordiagnostik erforderlich. Im Gegensatz zu Erkrankungen durch *B. pertussis* ist bei Erkrankungen durch *B. parapertussis* eine Chemoprophylaxe für enge Kontaktpersonen in der Regel nur indiziert, wenn es sich bei den Kontaktpersonen

um junge Säuglinge (unter sechs Monaten) oder um deren enge Betreuungspersonen handelt.¹⁹ Eine antibiotische Therapie kann den Krankheitsverlauf nur bei frühem Beginn beeinflussen. Sie kann darüber hinaus auch zur Unterbrechung von Infektionsketten sinnvoll sein. Die Entscheidung für eine antibiotische Behandlung wird häufig primär nicht aus klinischer Indikation, sondern auch bei milden klinischen Verläufen aufgrund der früheren Wiederzulassungsmöglichkeit in die Gemeinschaftseinrichtung getroffen. Die individuelle Entscheidung zur Therapie sollte in Abhängigkeit der konstitutionellen und epidemiologischen Gegebenheiten von den behandelnden Ärztinnen und Ärzten und Erkrankten bzw. Eltern getroffen werden – ohne außer Acht zu lassen, dass jede Anwendung von Antibiotika die Selektion von antibiotikaresistenten Bakterien begünstigen kann.²⁰ Auch aufgrund der Möglichkeit, durch evtl. unnötige antibiotische Therapien Resistenzbildungen zu fördern, ist vorgesehen, die Evidenz bezüglich der therapeutischen Empfehlungen bei Nachweis einer *B. parapertussis*-Infektion zu sichten. Ebenso ist geplant, aufgrund des sinkenden Anteils der übermittelten Fälle, die die Referenzdefinition erfüllen, die Notwendigkeit einer Änderung der Falldefinitionen von Keuchhusten zu prüfen. Weitere Informationen finden sich auf den Seiten des RKI ([Merkblatt Wiederzulassung Keuchhusten, Infektionskrankheiten A–Z – Pertussis](#)) sowie auf den Seiten des Konsiliarlabors ([Konsiliarlabor Bordetellen](#)).

Literatur

- 1 Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev*. 2005;18(2):326-82.
- 2 Park J, Zhang Y, Buboltz AM, Zhang X, Schuster SC, Ahuja U, et al. Comparative genomics of the classical *Bordetella* subspecies: the evolution and exchange of virulence-associated diversity amongst closely related pathogens. *BMC Genomics*. 2012;13(1):545.
- 3 Cummings CA, Brinig MM, Lepp PW, van de Pas S, Relman DA. *Bordetella* species are distinguished by patterns of substantial gene loss and host adaptation. *J Bacteriol*. 2004;186(5):1484-92.
- 4 Guiso N. *Bordetella* Adenylate Cyclase-Hemolysin Toxins. *Toxins*. 2017;9(9):277.
- 5 Belcher T, Dubois V, Rivera-Millot A, Loch C, Jacob-Dubuisson F. Pathogenicity and virulence of *Bordetella pertussis* and its adaptation to its strictly human host. *Virulence*. 2021;12(1):2608-32.
- 6 Warfel JM, Beren J, Merkel TJ. Airborne transmission of *Bordetella pertussis*. *J Infect Dis*. 2012;206(6):902-6.
- 7 Liese J, Heininger U, Hellenbrand W, Wirsing von König C. Pertussis. In: Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heininger U, Huppertz H, et al., editors. *Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie: DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 7. Stuttgart: Thieme; 2018. p. 669-75.
- 8 Heininger U, Stehr K, Schmitt-Grohé S, Lorenz C, Rost R, Christenson PD, et al. Clinical characteristics of illness caused by *Bordetella parapertussis* compared with illness caused by *Bordetella pertussis*. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13(4):306-9.
- 9 Mastrantonio P, Stefanelli P, Giuliano M, Herrera Rojas Y, Ciofi degli Atti M, Anemona A, et al. *Bordetella parapertussis* infection in children: epidemiology, clinical symptoms, and molecular characteristics of isolates. *J Clin Microbiol*. 1998;36(4):999-1002.
- 10 Liese JG, Renner C, Stojanov S, Belohradsky BH. Clinical and epidemiological picture of *B pertussis* and *B parapertussis* infections after introduction of acellular pertussis vaccines. *Arch Dis Child*. 2003;88(8):684-7.
- 11 Bergfors E, Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, Sundh V, Zackrisson G. Parapertussis and pertussis: differences and similarities in incidence, clinical course, and antibody responses. *Int J Infect Dis*. 1999;3(3):140-6.
- 12 Damron FH, Barbier M, Dubey P, Edwards KM, Gu XX, Klein NP, et al. Overcoming Waning Immunity in Pertussis Vaccines: Workshop of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *J Immunol*. 2020;205(4):877-82.
- 13 Heininger U, Stehr K, Christenson P, Cherry JD. Evidence of efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine but not the Lederle whole-cell component diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine against *Bordetella parapertussis* infection. *Clin Infect Dis*. 1999;28(3):602-4.
- 14 Robert Koch-Institut. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungs- oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern Berlin 2019. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/IfSG/Falldefinition/Downloads/Falldefinitionen_des_RKI_2019.pdf?__blob=publicationFile.
- 15 Rieck T, Feig M, Siedler A. Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epid Bull* 2022;48:3-25.
- 16 Rieck T, Steffen A, Feig M, Siedler A. Impfquoten bei Erwachsenen in Deutschland – Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance. *Epid Bull* 2022;49:3-23.
- 17 Robert Koch-Institut. Arbeitsgemeinschaft Influenza 2023 [updated 11.07.2023]. <https://influenza.rki.de/Default.aspx>.
- 18 Robert Koch-Institut. Keuchhusten (Pertussis) RKI-Ratgeber 2022. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Pertussis.html#doc2374534bodyText13.
- 19 Robert Koch-Institut. Empfehlungen für die Wiederzulassung zu Gemeinschaftseinrichtungen gemäß § 34 Infektionsschutzgesetz 2023. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Wiederzulassung/Wiederzulassung_Tabelle.pdf?__blob=publicationFile.
- 20 Wieler LH, Broich K. Antibiotikaresistenzen: Große Herausforderungen erfordern komplexe Lösungen. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz*. 2018;61(5):495-8.

Autorinnen und Autoren

^{a)} Dr. Viktoria Schönfeld | ^{b)} Prof. Dr. Ulrich Heininger |

^{c)} Dr. Martina Littmann | ^{d)} Prof. Dr. Ivo Steinmetz |

^{a)} Dr. Dorothea Matysiak-Klose

^{a)} Robert Koch-Institut, Abt. 3 Infektionsepidemiologie,
FG 33 Impfprävention

^{b)} Universitäts-Kinderspital beider Basel, Pädiatrische
Infektiologie und Vakzinologie, Basel, Schweiz

^{c)} Landesamt für Gesundheit und Soziales, Abteilung
Gesundheit, Rostock

^{d)} Konsiliarlaboratorium für Bordetellen, Diagnostik &
Forschungsinstitut für Hygiene, Mikrobiologie
und Umweltmedizin, Medizinische Universität Graz,
Österreich

Korrespondenz: schoenfeldv@rki.de

Vorgeschlagene Zitierweise

Schönfeld V, Heininger U, Littmann M, Steinmetz I,
Matysiak-Klose D: Aktuelle Epidemiologie von
Bordetella-parapertussis-Infektionen in Deutschland

Epid Bull 2023;33:3-14 | DOI 10.25646/11681

Interessenkonflikt

Prof. Dr. Ulrich Heininger: von der pharmazeutischen
Industrie gesponsorte Aktivitäten: Global Pertussis
Initiative (seit 2001, Sanofi-Pasteur USA), Central
and Eastern Europe Pertussis Awareness Group
(2011–2020, Sanofi-Pasteur USA); bezahlte, produkt-
unabhängige Vorträge für Infectopharm Deutschland,
Merck Schweiz, Moderna Schweiz, Pfizer Deutschland,
Roche Schweiz, Sanofi Genzyme Schweiz, Sanofi-
Pasteur Frankreich, Sanofi-Pasteur USA

Alle anderen Autorinnen und Autoren geben an, dass
kein Interessenkonflikt besteht.

Danksagung

Dank möchten wir an Dr. Meike Holbe für die Infor-
mationen zum beschriebenen Todesfall, an
Dr. Julia Enkelmann für die kritischen Kommentare
zum Manuskriptentwurf und Dr. Felix Günther
für die statistische Beratung aussprechen.