

Der Keuchhusten ist auch heute noch präsent

Von der Beschreibung eines kleinen Ausbruchs zu einer Standortbestimmung

Alessandro Diana^a, Beatrice Ninet^b, Claire-Anne Siegrist^c, Alain Gervais^a, Peter Rohner^b



Fallbeschreibung

Zwei Säuglinge im Alter von 1 bzw. 5 Monaten, die mit ihren Müttern in einem Frauenhaus lebten, wurden wegen Status febrilis und keuchhustenverdächtigen Hustens ins Spital eingewiesen. Die Verdachtsdiagnose wurde mittels positiver PCR auf *B. pertussis* im nasopharyngealen Sekret bestätigt, und die beiden Kinder wurden 14 Tage lang mit Clarithromycin behandelt. Zwei Wochen später erkrankte im selben Heim ein dritter Säugling von 8 Monaten ebenfalls an Keuchhusten. Das Heim wurde in der Folge visitiert. Es lebten zu diesem Zeitpunkt 16 Frauen (7 Mütter und 9 ledige Frauen zwischen 17 und 39 Jahren) und 13 Kinder zwischen 1 Monat und 6 Jahren zusammen in dem Heim. Die Mütter teilten jeweils zusammen mit ihren Kindern ein Zimmer, die Ledigen wohnten allein in ihrem Zimmer. Die Mahlzeiten wurden gemeinsam eingenommen. Aufgrund der Impfausweise konnte der Impfstatus der Kinder dokumentiert werden. Bei allen Heimbewohnern wurde ein Nasenabstrich entnommen und mittels PCR untersucht. Nach der Entnahme wurde bei allen eine zweiwöchige Clarithromycin-Prophylaxe begonnen. Bei drei Personen fiel der PCR-Test positiv aus – alle drei waren asymptomatisch. Es betraf dies die Mutter des erkrankten 1monatigen Säuglings, ein kleines Mädchen von 2 Jahren, welches nur 3 Dosen der Keuchhustenschutzimpfung erhalten hatte, und schliesslich ein 19jähriges Mädchen, dessen Impfstatus nicht eruiert werden konnte. Nach der prophylaktischen Antibiotika-Behandlung sämtlicher Heimbewohner traten in den folgenden 2 Monaten, während derer die Situation weiter kontrolliert wurde, keine neuen Fälle mehr auf. Dieser Ausbruch, der durch die nahen Kontakte unter den Heimbewohnern begünstigt wurde, zeigt, dass *B. pertussis* nach wie vor in der Bevölkerung vorkommt und zu Ansteckungen führt. Er zeigt auch, dass verspätete oder unvollständige Impfung (d.h. weniger als 3 Dosen beim Säugling) ein erhöhtes Risiko mit sich bringt. Schliesslich illustriert dieser Ausbruch, dass die prophylaktische Antibiotika-Behandlung der Sekundärfälle wirksam ist.

Zum Keuchhusten allgemein

Bakteriologie

Der Erreger des Keuchhustens ist *Bordetella pertussis*. Es handelt sich um aerobe, Gram-negative kokkoide Kurzstäbchen, die aus dem nasopharyngealen Sekret isoliert werden können. *B. parapertussis* ist verwandt und verantwortlich für ein keuchhustenähnliches Syndrom.

Epidemiologie

Trotz grossangelegter Impfkampagnen registriert man weltweit immer noch 20–40 Millionen Keuchhustenfälle pro Jahr, davon 90% in Entwicklungsländern. 200 000–300 000 davon verlaufen tödlich [2].

Übertragung

Keuchhusten ist hoch kontagiös; 70–100% der in der selben Wohnung lebenden Personen und 50–80% der Mitschüler werden beim Kontakt mit einem akuten Keuchhustenfall angesteckt [2, 3]. Der Erreger wird durch direkten Kontakt mit Nasen- und Rachensekret von infizierten Personen übertragen. Die Inkubationszeit beträgt 6–10 Tage (Extremwerte 5–21 Tage). Infizierte sind nach 1wöchiger Inkubation bis 3 Wochen nach Auftreten der Symptome infektiös.

Klinisches Bild

Das klinische Bild durchläuft drei Phasen. Das Stadium catarrhale dauert 1–2 Wochen und ist durch uncharakteristische Symptome einer Infektion der oberen Luftwege gekennzeichnet. Die eigentliche Erkrankung, das Stadium convulsivum, dauert 4–6 Wochen. In diesem Stadium ist die Erkrankung am leichtesten zu erkennen. Es kommt zu paroxysmalem Husten mit typischem Geräusch (cris du coq). Bei Säuglingen gehen die Anfälle mit Apnoe einher. Schliesslich folgt das mehrere Wochen andauernde Stadium decrementi, während dessen Husten und andere Symptome allmählich wieder zurückgehen. Besonders bei Kindern kann Keuchhusten Anlass zu Besorgnis geben. Am schwersten verläuft die Krankheit bei Säuglingen und Kleinkindern. Die Hälfte aller Todes-

^a Clinique et policlinique de Pédiatrie, Hôpitaux Universitaires de Genève

^b Laboratoire central de Microbiologie, Division de Maladies Infectieuses, Département de Médecine Interne, Hôpitaux Universitaires de Genève

^c Centre OMS de Vaccinologie et d'Immunologie Néonatale, Centre Médical Universitaire de Genève

Korrespondenz:
Alessandro Diana
Département de Pédiatrie
6, rue Willy Donzé
CH-1211 Genève 14

Alessandro.Diana@hucge.ch

fälle an Keuchhusten ereignen sich bei unter 1jährigen Kindern. Gemäss Daten aus den Jahren 1980–1989 müssen 70% aller Kinder mit Keuchhusten hospitalisiert werden und 0,6% sterben [4]. Beim Kleinkind können die Hustenanfälle mit Hypoxämie einhergehen, von Erbrechen begleitet sein, und es können auch neurologische Störungen vom Zittern bis zu Konvulsionen infolge der Apnoe auftreten. Komplikationen beim Kleinkind sind Pneumonie, Konvulsionen, Enzephalitis, und es kann zum Tod kommen. Beim älteren Kind und Adoleszenten verläuft der Keuchhusten weniger schwer. Beim Erwachsenen zeigt die Krankheit kein sehr charakteristisches Bild. Sie äussert sich in einem hartnäckigen Husten oft nachts sowie einer wenig charakteristischen Infektion des oberen Respirationstrakts. Der Keuchhusten muss in der Differentialdiagnose eines chronischen Hustens von mehr als 2 Wochen Dauer berücksichtigt werden, er findet sich in 20–30% dieser Fälle [5, 6].

Diagnose

Die radiologische Untersuchung trägt nicht viel bei, oft bleibt das Thorax-Röntgenbild normal. Manchmal zeigen sich perihiläre Infiltrate, Atelektasen oder ein Emphysem. Die Leukozyten können erhöht oder normal sein, oft mit einer Lymphozytose. Bei den Laboruntersuchungen ist die Kultur aus Sekreten von Nase und Rachen heute nicht mehr die Methode der Wahl, weil dabei 7 Tage Inkubation abgewartet werden müssen. Für die Serodiagnostik benötigt man 2 im Abstand von mehr als 10 Tagen entnommene Serumproben. Deren Interpretation ist wegen der Durchimpfung schwierig geworden. Methode der Wahl ist heute die PCR (polymerase chain reaction). Diese Technik ist empfindlicher, schneller und kann bereits in der ersten Woche nach Beginn des Hustens positiv werden und noch bis drei Monate nach Krankheitsbeginn reagieren [7].

Behandlung

Erythromycin gilt als Mittel der Wahl für die therapeutische und präventive Behandlung des Keuchhustens. Neuere Makrolide wie Clarithromycin oder Azithromycin zeigen eine gute In-vitro-Wirksamkeit gegen *B. pertussis* und haben weniger Nebenwirkungen als Erythromycin [8, 9]. Trimethoprim-Sulfamethoxazol ist eine gute Alternativmöglichkeit (Tab. 1). Die Keuchhusten-Symptome können durch Antibiotika-Therapie gemildert werden, wenn damit während der katarrhalischen Phase oder während der ersten 2 Wochen nach Beginn des Hustens begonnen wird. Wird dagegen erst während des Stadium convulsivum begonnen, hat die Antibiotika-Therapie keinen grossen Einfluss auf den klinischen Verlauf mehr. Sie ist dann nur noch zur Verminderung der Kontagiosität indiziert. Fünf Tage nach Beginn der Antibiotika-Therapie sind die Patienten nicht mehr ansteckend [6].

Immunität

Bei Kindern, die drei Impfdosen erhalten haben, ist die Impfung zu etwa 80% wirksam [3]. Sie bietet 2–3 Jahre Schutz gegen Bakterienbesiedlung sowie Erkrankung. Danach nimmt der Schutz kontinuierlich ab, und nach 10–12 Jahren haben die Kinder nur noch wenig oder keine Immunität mehr. Deshalb ist es wichtig, die Impfung mit einer 4. und 5. Dosis fortzusetzen. Trotz vollständiger Impfung als Kind können Adoleszente und Erwachsene an Keuchhusten erkranken und diesen wieder auf Neugeborene und kleine Kinder übertragen.

Impfung

Alle Kinder sollten gegen Keuchhusten geimpft werden [10]. Heute wird in allen Impf-Programmen die Impfung mit dem azellulären Impfstoff (DTPa) empfohlen, da dessen Verträglichkeit besser ist als beim Ganzkeimimpfstoff. Fieber in den ersten 24 Stunden und Entzündungsreaktion an der Injektionsstelle können als Nebenwirkungen auftreten. Sie können mit Paracetamol behandelt werden. Die einzigen

Tabelle 1. Antibiotikatherapie beim Keuchhusten.

Antibiotikum	Kinder	Erwachsene	Dauer (Tage)
Erythromycin	50 mg/kg/d in 4 Dosen	50 mg/kg/d (max. 2 g/d) in 4 Dosen	14
Clarithromycin ¹	15 mg/kg/d (max. 500 mg/d) in 2 Dosen	500–1000 mg/d in 2 Dosen	14
Azithromycin ¹	10 mg/kg/d in 1 Dosis	500 mg/d in 1 Dosis	5
Trimethoprim-Sulfamethoxazol ²	TM 5 mg/kg/d und SMZ 40 mg/kg/d in 2 Dosen	TM 320 mg/d, und SMZ 1600 mg/d in 2 Dosen	14

¹ Es liegen keine gesicherten Daten aus klinischen Prüfungen für diese Anwendung vor.

² Alternative für Patienten mit Intoleranz gegen Makrolide.

Kontraindikationen sind frühere anaphylaktische Reaktionen auf den Impfstoff sowie eine Enzephalopathie, die innerhalb 7 Tagen nach der Impfung auftritt, ohne dass eine andere Ursache dafür gefunden werden kann. Beides ist sehr selten. Es ist darauf hinzuweisen, dass Kinder mit einer Anamnese von neurologischen Störungen (Konvulsionen, Epilepsie) trotzdem geimpft werden können und sollen, sobald deren Leiden stabilisiert ist. Die Pertussis-Impfung wird – in Kombination mit anderen Impfstoffen – wie folgt appliziert:

- mit 2 Monaten (die erste Dosis kann man schon im Alter von 6 Wochen geben)
- mit 4 Monaten
- mit 6 Monaten
- mit 15–18 Monaten
- mit 4–6 Jahren

Auch ein Schnellimpfverfahren mit 3 Dosen im Abstand von jeweils einem Monat (nach 6, 10 und 14 Lebenswochen) kann beim Säugling bei Keuchhusten-Epidemien oder bei Frühgeborenen Anwendung finden [11]. Eine Impfung bei Adoleszenten und Erwachsenen ist umstritten. Eigentlich erschiene es sinnvoll, eine Booster-Impfung mit azellulärem Pertussis-Impfstoff bei jungen Erwachsenen zu empfehlen, da Infizierte dieser Altersgruppe das Reservoir bilden, aus welchem die Krankheit übertragen wird [12]. Leider sind die verfügbaren Daten über Höhe und Dauer des Impfschutzes nach Booster-Impfung beim Erwachsenen noch zu

spärlich. Daher empfiehlt man zurzeit im wesentlichen, den Impfschutz zu verlängern, indem man die Grundimmunisierung auf 5 Dosen ergänzt, z. B. mit einer Injection de rappel di-Te-Pa in der Präadoleszenz.

Verhütung der Übertragung

Man muss Erkrankte und Verdachtsfälle isolieren, dass keine respiratorische Übertragung stattfinden kann. Insbesondere dürfen diese Personen nicht zur Schule und nicht zur Arbeit gehen, bevor sie 5 Tage Antibiotika-Therapie hinter sich haben. Unabhängig von Alter und Impfstatus sollten alle Personen, die nahen Kontakt zu einem Keuchhustenfall hatten (Personen im selben Haushalt) eine 2wöchige Antibiotika-Prophylaxe erhalten [13].

Schlussfolgerung

Trotz guter Durchimpfung ist der Keuchhusten nach wie vor präsent und bleibt als Ursache für Morbidität und Mortalität relevant. Diagnostische Methode der Wahl ist die PCR aus Sekreten oder Aspiraten aus dem Nasen-Rachen-Raum:

- Material: Aspirate aus Nasopharynx (mindestens 0,5 ml) oder Sekretabstrich aus Nasopharynx (Bürstchen in 1 ml NaCl 0,9%).

Infizierte Adoleszente oder Erwachsene übertragen *B. pertussis* auf Neugeborene und ungenügend geimpfte Kinder. So erklärt es sich, dass der Keuchhusten nach wie vor persistiert. Um diese Infektionskrankheit besser unter Kontrolle zu bringen, ist es wichtig, bewährte Impf-Strategien anzuwenden:

- Die Impfung beim Säugling und jüngeren Kind optimieren. Beim Säugling sollen mehr als 3 Dosen verwendet werden, und beim jüngeren Kind ist vor allem die Impfung vor dem Schuleintritt (mit 4–6 Jahren) wichtig.
- Bei Adoleszenten, die noch keine 5 Impfdosen erhalten haben, die Pertussis-Impfung mittels Injections de rappel kompletieren – wobei man mit di-Te kombinieren soll.
- Allen Kontaktpersonen eines Index-Falls aus dem selben Haushalt eine Antibiotika-Prophylaxe anbieten, unabhängig vom Alter und Impfstatus.

Wir danken Prof. Susanne Suter und Prof. Daniel Lew für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

Quintessenz

- Der Keuchhusten ist eine akute Infektionskrankheit des Respirationstrakts. Er wird durch *Bordetella pertussis* hervorgerufen und kann Personen jeden Alters treffen.
- Erwachsene und grössere Kinder zeigen oft nur geringfügige Symptome, Kleinkinder hingegen haben ein erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko.
- Zwar hat ein Durchimpfungsgrad von mehr als 95% bei den Säuglingen eine markante Reduktion der Keuchhusten-Inzidenz bei dieser Altersgruppe mit sich gebracht. Trotzdem breitet sich *B. pertussis* nach wie vor bei älteren Kindern und Erwachsenen aus.
- Die Inzidenz von Keuchhusten betrug im Jahr 2000 in der Schweiz 105 Fälle auf 100 000 Einwohner, wobei die Erkrankungen hin und wieder auch in Form von Epidemien auftraten.

Literatur

- 1 Coqueluche. Bulletin de l'office fédéral de la santé publique 2000; 43:760-1.
- 2 Ivanoff B, Robertson SE. Pertussis: a worldwide problem. *Dev Biol Stand* 1997;89:3-13.
- 3 Khetsuriani N, Bisgard K, Prevots DR, Brennan M, Wharton M, Pandya S, et al. Pertussis outbreak in an elementary school with high vaccination coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1108-12.
- 4 Farizo KM, Cochi SL, 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.
- 5 Gilberg S, Njamkepo E, Du Chatelet IP, Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a french area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis* 2002;186:415-8.
- 6 Senzilet LD, Halperin SA, Spika JS, Alagaratnam M, Morris A, Smith B. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. *Clin Infect Dis* 2001;32:1691-7.
- 7 Muller FM, Hoppe JE, Wirsing von Konig CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. *J Clin Microbiol* 1997;35:2435-43.
- 8 Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:1149-54.
- 9 Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, Takeuchi Y, Fujii R. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. *J Pediatr* 1996;129:761-4.
- 10 Muller AS, Leeuwenburg J, Pratt DS. Pertussis: epidemiology and control. *Bull World Health Organ* 1986;64:321-31.
- 11 Siegrist CA. Quand et comment vacciner les anciens prématurés. *Médecine et Hygiène* 2000;58:350-3.
- 12 De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Dery P, Douville FM, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000;182:174-9.
- 13 Steketee RW, Wassilak SG, Adkins WN, Jr., Burstyn DG, Manclark CR, Berg J, et al. Evidence for a high attack rate and efficacy of erythromycin prophylaxis in a pertussis outbreak in a facility for the developmentally disabled. *J Infect Dis* 1988;157:434-40.