Pertussis – eine Herausforderung in der täglichen Praxis

Ulrich Heininger[a], Reto Krapf[b]

[a] Universitäts-Kinderspital beider Basel, Basel
[b] Klinik St. Anna, Luzern

Quintessenz

- Jeder Husten von 1–2 Wochen Dauer ohne Besserungstendenz ist verdächtig auf Pertussis.
- Die klinische Diagnostik einer Pertussis ist unzuverlässig; empfohlene Tests sind der direkte Erregernachweis mittels PCR im frühen Krankheitsstadium (2–3 Wochen), danach der Nachweis erhöhter Anti-PT-(Pertussistoxin-)Antikörper im Serum.
- Die antibiotische Therapie der Pertussis ist in jedem Krankheitsstadium empfohlen, da sie die Ansteckungsfähigkeit binnen fünf Tagen zuverlässig eliminiert.
- Das primäre Pertussis-Impfziel in der Schweiz ist die Verhinderung schwerer Krankheitsfälle bei jungen Säuglingen; andere Länder streben eine bevölkerungsumfassende Senkung der Krankheitslast an.

Pertussis (Keuchhusten) ist eine akute Infektionskrankheit der Atemwege, hervorgerufen durch das Bakterium *Bordetella pertussis*, seltener auch *B. parapertussis* oder *B. holmesii*. Das typische Krankheitsbild ist durch stakkatoartige Hustenanfälle charakterisiert, die durch physische oder emotionale Triggerfaktoren ausgelöst werden können, tags und nachts in unregelmässigen Abständen plötzlich auftreten und häufig mit dem Hervorwürgen von zähem Schleim und Erbrechen von Nahrung einhergehen.

Pertussis betrifft Personen jeden Alters, und man kann mehrmals im Leben daran erkranken. Die Krankheit ist impfpräventabel, und die entsprechenden Impfempfehlungen sind in der Schweiz in jüngster Zeit mehrmals erweitert worden. Geimpfte Personen erkranken wesentlich seltener und wenn, dann auch meist in abgeschwächter Form; dies stellt uns immer wieder vor diagnostische Herausforderungen. Asymptomatisch Infizierte oder untypisch Erkrankte sind wichtige Glieder in der Infektionskette. Dass diese meistens nicht erkannt und behandelt werden, trägt in erheblichem Mass zur Ausbreitung der Bakterien in der Bevölkerung bei. Dem umfassenden und konsequenten Einsatz der verfügbaren Impfstoffe kommt daher eine herausragende Bedeutung zu.

Ulrich Heininger

UH ist Mitglied der «Global Pertussis Initiative» (Unterstützung durch Sanofi Pasteur USA). RK hat keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Verbreitung und Infektionsquellen

Da Pertussis in der Schweiz nicht meldepflichtig ist, wurden zur Evaluation des nationalen Impfprogramms alternative epidemiologische Erhebungssysteme entwickelt. An erster Stelle zu nennen ist das Sentinella-Meldesystem. In diesem seit 1991 bestehenden System sind teilnehmende Allgemeinarzt-, internistische und pädiatrische Praxen angehalten, ihre Pertussisfälle dem Bundesamt für Gesundheit regelmässig zu melden [5]. Die klinische Falldefinition für Pertussis lautet:

- Husten >14 Tage und mindestens eines der nachfolgenden Zeichen oder Symptome:
- Hustenanfälle
- Keuchen beim Einatmen (inspiratorisches Juchzen)
- Erbrechen nach dem Husten.

Ein Teil der gemeldeten Fälle ist mittels PCR als *B. pertussis*-Infektion gesichert. Zwischen 1991 und 2006 waren es 24% der gemeldeten Fälle [5]. Die Extrapolation der so ermittelten Fallzahlen erlaubt eine Schätzung der Anzahl und der Inzidenz aller Pertussisfälle in der Schweiz, die zu einem Arztbesuch führen. Demnach sind dies jährlich ca. 4000–10 000 Krankheitsfälle, die Inzidenz schwankt zwischen 100 und 350 pro 100 000 (Abb. 1). Die meisten Krankheitsfälle betreffen Kinder jünger als fünf Jahre, gefolgt von Jugendlichen und Erwachsenen.

Jugendliche und Erwachsene sind neben Geschwistern die bedeutsamste Ansteckungsquelle für Pertussis bei jungen Säuglingen. Eine Zusammenstellung der internationalen Literatur zeigte, dass bei 2503 Säuglingen mit schwerer, hospitalisationsbedürftiger Pertussis in 701 (28%) Fällen ein Erwachsener aus dem engen Umfeld (meistens Mutter, gefolgt von Vater und Grosselternteil) die Ansteckungsquelle war und in 294 (12%) Fällen ein Geschwisterkind (Tab. 1). Sehr ähnlich ist die Situation in der Schweiz, wo im Rahmen der Erhebung von Hospitalisationen bei Kindern und Jugendlichen (Swiss Paediatric Surveillance Unit, SPSU) zwischen 2006 und 2010 bei 130 wegen Pertussis hospitalisierten Kindern (davon 90% Säuglinge) in 68 Fällen (52%) ein Geschwisterkind und/oder Elternteil die vermutete Ansteckungsquelle war.

Komplikationen

Hospitalisationen wegen Pertussis betreffen in erster Linie junge Säuglinge, die häufig komplizierte Krankheitsverläufe haben und deswegen, oftmals gepaart mit Problemen der Nahrungsaufnahme wegen Hustenanfällen, stationär überwacht und behandelt werden müssen. Die häufigsten Komplikationen bei 130 wegen Pertussis hospitalisierten Kindern (davon 90% Säuglinge) im Rahmen der Schweizer SPSU-Studie waren Zyanose (63%), Schlaf-

störungen (60%), Atemnot (51%), Apnoen (38%) und Pneumonien (12%).
Bei Erwachsenen kann Pertussis ebenfalls Komplikationen hervorrufen, insbesondere Pneumonien, aber auch Leistenhernien und bei schwangeren Frauen vorzeitige Wehen durch massive, nicht unterdrückbare Hustenanfälle.

Diagnostik

Jeder Husten von 1–2 Wochen Dauer ohne Besserungstendenz ist verdächtig auf Pertussis. Oftmals melden sich Patienten allerdings erst zu einem späteren Zeitpunkt. Viele Patienten erleiden dann diagnostische Odysseen (umfassende Laboruntersuchungen, Bildgebung, Bronchoskopien ohne Klärung der tatsächlichen Ursache), ehe entweder die Symptomatik nach vielen Wochen oder Monaten spontan nachlässt oder jemand an die Möglichkeit einer Pertussis denkt.

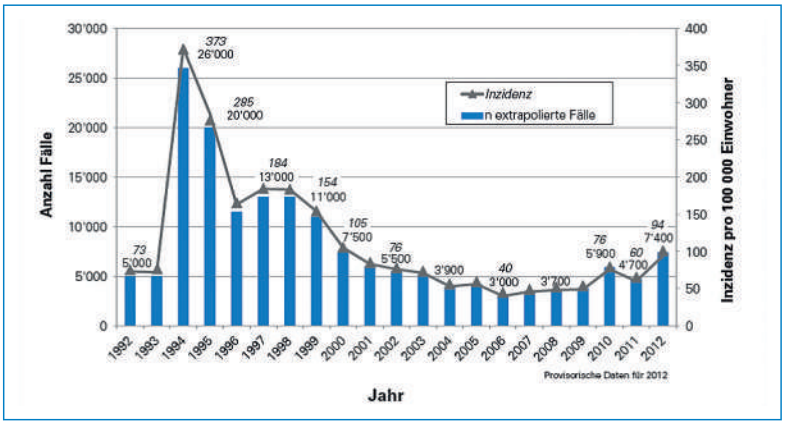

Abbildung 1
Entwicklung der jährlichen Pertussisinzidenz von 1992–2012. Daten extrapoliert für die ganze Schweiz auf Grundlage der Erhebungen im Sentinella-Meldesystem (aus: Referenz 2, BAG Bulletin 9/2013, 25.2.2013).

Tabelle 1
Haushaltmitglieder als Quelle von Pertussis bei Säuglingen (modifiziert nach [4]).

Studiengebiet	Studienpopulation	Ansteckungsquelle
Vereinigtes Königreich	25 Säuglinge (<5 Monaten), Intensivstation wegen nachgewiesener Pertussis	Elternteil: N = 11 (44%); Geschwister: N = 6 (24%)
USA	616 Säuglinge mit nachgewiesener Pertussis	in 264 Fällen bekannt: Elternteil: N = 123 (47%; 20% von allen); Grosselternteil: N = 22 (8%; 4% von allen); Geschwister: N = 52 (20%; 8% von allen)
Frankreich	1668 hospitalisierte Säuglinge (<6 Monaten) mit nachgewiesener Pertussis	in 892 Fällen bekannt: Elternteil: N = 491 (55%; 29% von allen); Geschwister: N =223 (25%; 13% von allen)
International	99 Säuglinge, Intensivstation wegen nachgewiesener Pertussis	≥1 in 24 Fällen bekannt: Elternteil: N = 18 (60%; 18% von allen); Andere Erwachsene: N = 6 (20%; 6% von allen); Geschwister: N = 5 (17%; 5% von allen)
International	95 Säuglinge (<6 Monaten), Intensivstation wegen nachgewiesener Pertussis	≥1 in 44 Fällen bekannt: Elternteil: N = 27 (55%; ca. 25% von allen); Grosselternteil: N = 3 (6%; ca. 3% von allen); Geschwister: N = 8 (16%; ca. 5% von allen)

Die klinische Diagnose der Pertussis kann ausserhalb von Epidemien schwierig sein, weil verschiedene bakterielle (z.B. *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae* u.a.) oder virale Infektionserreger (Adenoviren, RSV u.a.) pertussisformen Husten verursachen können. Die klassische Leukozytose mit Überwiegen der Lymphozyten im Blutbild wird fast nur bei ungeimpften Personen beobachtet und ist selten so markant, dass sie als pathognomonisch angesehen werden kann. Deshalb sind mikrobiologische Untersuchungen zur sicheren Diagnose unerlässlich. Verfügbare Untersuchungsmethoden sind:

- Kultureller Erregernachweis durch Abstrich- bzw. Sekretentnahme aus dem Nasopharynx und Anzucht auf Spezialmedien. Vorteil: 100% Spezifität; Nachteil: eingeschränkte Sensitivität, Latenz zwischen Entnahme und Ergebnis >3 Tage.
- DNA-Nachweis durch Polymerase-Kettenreaktion (PCR), ebenfalls aus einem Nasopharyngealabstrich oder -sekret. Vorteil: hohe Sensitivität (bis zu 90%), schnelles Ergebnis (theoretisch am selben Tag); Nachteil: Möglichkeit falsch-positiver Ergebnisse durch Kontamination des Untersuchungsmaterials.
- Antikörpernachweis (insbesondere IgG gegen Pertussistoxin) mittels ELISA-Verfahren. Vorteil: hohe Sensitivität (bis zu 90%); Nachteil: fehlende nationale Standardisierung der Nachweisverfahren; Ergebnis nicht verwertbar, wenn in den letzten 6(–12) Monaten eine Pertussisimpfung stattgefunden hat.

Empfehlungen für ein verlaufs- und altersabhängiges diagnostisches Vorgehen sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Therapie

Gegen die hartnäckigen, oftmals unerträglichen Hustenanfälle ist im wahrsten Sinn des Wortes «kein Kraut gewachsen». Weder Mukolytika noch Codein oder andere Sedativa verschaffen dem Patienten Linderung. Antibiotika können die Krankheitsdauer nur dann verringern, wenn die Therapie in den ersten beiden Krankheitswochen beginnt. Die antibiotische Therapie wird trotzdem auch im fortgeschrittenen Krankheitsstadium noch empfohlen, da sie die Ansteckungsfähigkeit binnen fünf Tagen zuverlässig eliminiert. Empfohlene Medikamente und deren Dosierung sind in Tabelle 3 dargestellt.

Prävention

Pertussis ist impfpräventabel. Die Schutzwahrscheinlichkeit gegenüber typischen Krankheitsverläufen (mindestens drei Wochen Hustendauer und mindestens ein klassisches Begleitsymptom) nach den ersten drei bzw. vier Dosen beträgt ca. 85% – primäres Impfversagen ist bei einem von ca. sechs geimpften Kindern zu erwarten. Der von Jahr zu Jahr nach jeder weiteren Impfdosis wieder nachlassende Impfschutz ist der Grund für das in den letzten Jahren umfassender gewordene Schweizer Pertussis-Impfprogramm, das aber immer noch nicht den Schutz der gesamten Bevölkerung zum Ziel hat.

Während mehr und mehr Länder ein das gesamte Altersspektrum umfassendes Pertussis-Impfprogramm zur Senkung der Krankheitslast etablieren, ist das Impfziel in der Schweiz eher selektiv: Die aktuellen Impfempfehlungen der Eidgenössischen Kommission für Impffragen (EKIF) sind in erster Linie auf die Reduktion schwerer Krankheitsfälle bei jungen Säuglingen (Alter <6 Monaten) gerichtet [1–3]. Dies soll einerseits durch direkten, das heisst eigenen Impfschutz (Impfbeginn im Alter von zwei Monaten) und andererseits durch indirekten Schutz erreicht werden, indem vor allem enge Kontaktpersonen junger Säuglinge geimpft werden sollen mit dem Ziel, das Übertragungsrisiko zu reduzieren:

- Primovakzination im Alter von 2, 4, 6 und 15–24 Monaten (sogenanntes «3 + 1»-Impfschema). Ziel: direkter Impfschutz.
- Davon abweichend Impfung im Alter von 2, 3, 4 und 12–15 Monaten bei Frühgeborenen (<33 Schwangerschaftswochen), untergewichtigen Neugeborenen (<1500 g) und Säuglingen, die vor dem Alter von fünf Monaten absehbar ausserhalb der Familie betreut werden sollen (Day care). Ziel: beschleunigter direkter Impfschutz.
- Auffrischimpfungen im Alter von 4–7 und 11–15 Jahren. Ziel: indirekter Impfschutz (Reduktion des Übertragungsrisikos auf junge Säuglinge) und direkter Impfschutz.
- Auffrischimpfung (1 Dosis) im Alter von 25–29 Jahren. Ziel: indirekter Impfschutz durch Reduktion des Übertragungsrisikos auf eigene, in naher Zukunft zu erwartende eigene Kinder (im Neugeborenen- und jungen Säuglingsalter).
- Auffrischimpfung (1 Dosis) ab dem Alter von 16 Jahren (ohne obere Altersbegrenzung) bei regelmässigem privaten oder beruflichen Kontakt zu jungen Säuglingen, sogenannte «Cocoon-Strategie». Ziel: indirekter Impfschutz junger Säuglinge durch Reduktion des Übertragungsrisikos.
- Auffrischimpfung (1 Dosis) im 2. oder 3. Trimenon der Schwangerschaft. Ziel: indirekter Impfschutz durch transplazentare Übertragung von Serumantikörpern auf den Fetus und durch Reduktion des postnatalen Übertragungsrisikos der Mutter auf ihr Kind.

Nach durchgemachter Pertussis, die durch den mikrobiologischen Nachweis einer *B. pertussis*-Infektion mittels PCR oder kultureller Isolation gesichert wurde, in den letzten fünf Jahren bei Schwangeren bzw. in den letzten zehn Jahren bei allen anderen Personen wird die Pertussis-(Auffrisch-)Impfung für nicht erforderlich angesehen; die Impfung sollte entsprechend verschoben werden, bis fünf bzw. zehn Jahre vergangen sind. Im Gegensatz dazu sollte die Primovakzination (Dosen 1–4) auch bei vorausgegangener bzw. intermittierender Pertussis mit einem Diphtherie-Tetanus-Pertussis-(DTaP-) Kombinationsimpfstoff begonnen bzw. komplettiert werden.

Die verfügbaren und altersentsprechend in der Schweiz zugelassenen Pertussis-Impfstoffe sind in Tabelle 4 dargestellt. Es ist zu beachten, dass weder in der Schweiz noch in einem anderen Land monovalente Pertussis-Impfstoffe erhältlich sind (ohne Diphtherie- und Tetanustoxoid). Der von der praktizierenden Ärzteschaft wiederholt geäusserte Wunsch nach einem monovalenten Pertussis-Impfstoff ist verständlich, jedoch ist ein solcher bei Einhalten des Impfplans mit maximal einer überzähligen Diphtherie- und Tetanustoxoid-Impfung (als dTp_a bei der genannten Cocoon-Strategie) bzw. zwei überzähligen Diphtherie- und Tetanustoxoid-Impfungen (bei zwei Schwangerschaften im Abstand von mehr als fünf Jahren) derzeit entbehrlich. Sollte sich herausstellen, dass im Erwachsenenalter Pertussis-Auffrischimpfungen allgemein häufiger notwendig sind als diejenigen gegen Diphtherie und Tetanus, so wäre ein monovalenter Pertussis-Impfstoff tatsächlich eine wichtige Ergänzung der aktuell verfügbaren Kombinationsimpfstoffe.

Tabelle 2
Empfohlene diagnostische Massnahmen bei Verdacht auf Pertussis.

Stadium	Neugeborene und Säuglinge	Kinder, Jugendliche und Erwachsene
<2 Wochen Husten	PCR (oder Kultur)*	PCR (oder Kultur)*
2–3 Wochen Husten	PCR (oder Kultur)*	PCR (oder Kultur)* und/oder IgG-anti-PT**
>3 Wochen Husten	PCR (oder Kultur)* und/oder IgG-anti-PT**	IgG-anti-PT**

* Aus Nasopharynxsekret.
** Ein Wert von >100 IU/ml gilt als beweisend für eine aktuelle oder kürzlich zurückliegende Pertussis, sofern in den vergangenen 6(–12) Monaten keine Pertussis-Impfung stattgefunden hat.

Ausbruchsmanagement

Seit kurzem stehen Schweizer Empfehlungen zum Management von Pertussisausbrüchen bzw. zum Vorgehen zur Verhinderung von Ausbrüchen bei einem ersten Krankheitsfall zur Verfügung [3]. Sie wurden entwickelt mit dem Ziel, Säuglinge jünger als sechs Monate in der Familie, aber auch in Gesundheits- bzw. Kinderbetreuungseinrichtungen (Spitäler, Arztpraxen, Krippen, Tagesstätten, Tagesfamilien etc.) vor der Übertragung von Pertussis zu schützen. Ferner geben die Empfehlungen

Tabelle 3
Antibiotische Behandlung der Pertussis.

Antibiotikum	Mindestalter	Tagesdosis	Maximale Tagesdosis	Behandlungsdauer
Azithromycin	Ab Geburt	10 mg/kg (in 1 Dosis)	500 mg	5 Tage
Clarithromycin	Ab 1 Monat	15 mg/kg (in 2 Dosen)	1 g	7 Tage
Trimethoprim-(TMP-)Sulfamethoxazol	Ab 2 Monaten	8 mg (TMP)/kg (in 2 Dosen)	480 mg	14 Tage

Tabelle 4
Zugelassene Pertussis-Impfstoffe in der Schweiz (Stand: Oktober 2013).

Impfstoff	Alterszulassung	Impfempfehlung der EKIF	Hersteller	PT	FHA	Pertactin
Infanrix – DTaP-HepB-IPV + Hib – DTaP-IPV + Hib – DTaP-IPV	Alle ab 2 Monaten	– 2–4–6 und 15–24 Monate – 2–4–6 und 15–24 Monate – 4–7 Jahre	GSK	25 µg	25 µg	8 µg
Pentavac: DTaP-IPV+Hib Tetravac: DTaP-IPV	Beide ab 2 Monaten	– 2–4–6 und 15–24 Monate – 4–7 Jahre	Sanofi Pasteur MSD	25 µg	25 µg	
Boostrix/-Polio – dTp_a /+-IPV)	Beide ab 4 Jahren	Ab 8. Geburtstag	GSK	8 µg	8 µg	2,5 µg

Handlungsanleitungen, wie Ausbrüche in Gesundheitseinrichtungen durch prophylaktische Impfung von Personal und Besuchern verhindert bzw. bekämpft werden können.

Ausblick

Es ist bislang nicht gelungen, über die Pertussis-Primovakzination in den ersten beiden Lebensjahren hinaus ausreichend hohe Durchimpfungsraten in der Bevölkerung zu erzielen. Es wird deshalb eine kontinuierliche Herausforderung der nächsten Jahre sein, die neuen Pertussis-Impfempfehlungen bei Jugendlichen, engen Kontaktpersonen von jungen Säuglingen und schwangeren Frauen konsequent umzusetzen. Selbst wenn das in akzeptablem Masse gelingen sollte (80% und mehr), bleibt es fraglich, ob dadurch das vielschichtige Problem der Pertussis zu lösen ist. Vermutlich werden regelmässige Auffrischimpfungen mit dTp_a statt nur Td (Tetanus und Diphtherie) im Erwachsenenalter zukünftig erforderlich sein, um die Krankheitslast nachhaltig zu senken. Das erscheint deshalb sinnvoll zu sein, weil Pertussis im Gegensatz zu Diphtherie und Tetanus in allen Altersgruppen endemisch auftritt. Ferner ist auf die Entwicklung effizienterer Pertussis-Impfstoffe zu hoffen.

Ein für medizinische Laien geeigneter Artikel von Reto Krapf zum Thema Keuchhusten ist kürzlich in der NZZ erschienen: www.nzz.ch/wissenschaft/uebersicht/keuchhusten-1.18197075

Korrespondenz:
Prof. Dr. med. Ulrich Heininger
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
Spitalstrasse 33
Postfach
CH-4031 Basel
ulrich.heininger[at]ukbb.ch

Literatur

1 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Optimierung der Auffrischimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (dT/dTp_a) bei Erwachsenen. Bull BAG. 2011;51:1161–71.
2 Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Anpassung der Impfempfehlung gegen Pertussis: für Jugendliche, Säuglinge in Betreuungseinrichtungen und schwangere Frauen. Bull BAG. 2013;9:118–23.
3 Bundesamt für Gesundheit. Massnahmen zur Verhinderung und Bekämpfung von Pertussis-Ausbrüchen in Gesundheits- und Kinderbetreuungseinrichtungen zum Schutz von Säuglingen jünger als 6 Monate. Bull BAG. 2013;13:188–92.
4 Heininger U. Update on pertussis in children. Expert Rev Anti Infect Ther. 2010;8:163–73.
5 Wymann MN, Richard JL, Vidondo B, Heininger U. Prospective pertussis surveillance in Switzerland, 1991–2006. Vaccine. 2011;29:2058–65.