

Diagnostiek en behandeling van kinkhoest

Koen De Schrijver¹

Samenvatting

Kinkhoest is een erg besmettelijke bacteriële infectie van de bovenste luchtwegen die veroorzaakt wordt door *Bordetella pertussis*. Het typische ziektebeeld is gekenmerkt door een fasisch verloop waarin herhaaldelijk hoestbuien voorkomen en waarbij expiratoire hoeststoten gevolgd worden door een gierende inspiratie. Soms geeft de patiënt tijdens het hoesten taai slijm op of soms moet hij braken na de hoestbui. Dit beeld komt vooral voor bij jonge niet gevaccineerde kinderen onder de twee jaar. Bij oudere kinderen, niet-gevaccineerde kinderen en volwassenen kan de infectie een atypisch verloop hebben, en gekenmerkt worden door een langdurige hoest die weken of maanden kan aanslepen. Bij jonge kinderen kan de ziekte ernstige complicaties geven. De confirmatie van de klinische diagnose gebeurt door een kweek of via een positieve PCR. De behandeling is gericht op het onderbreken van de besmettingsketen. Neo-macroliden in begin van de ziekte voorkomen verspreiding van de bacterie.

Kinkhoest is een zeer besmettelijke bacteriële infectieziekte die veroorzaakt wordt door *Bordetella pertussis* of uitzonderlijk door *B. parapertussis*. Zowel het woord "kinkhoest" als het Engelse "whooping cough" ontleen hun naam aan het door de patiënt geproduceerde geluid: "kink" of "whoop" tijdens de gierende inspiratie die volgt op een hoestbui (1). Vroeger werd de ziekte ook slijmhoest genoemd omdat het ophoesten van taai slijm een van de kenmerkende symptomen is. In China was de ziekte gekend als de "hundred day cough". Kinkhoest is in Europa al in de zestiende eeuw beschreven en in 1906 ontdekten Bordet en Gengou de verwekker van kinkhoest (1,2).

Wereldwijd maakt de aandoening deel uit van de groep van de tien infectieziekten die verantwoordelijk zijn voor de hoogste mondiale kindersterfte. Jaarlijks sterven in de hele wereld ongeveer 300.000 tot 400.000 kinderen aan de gevolgen van de ziekte (2).

Etiologie

B. pertussis is een Gram-negatieve kleine, aerobe coccobacil die diverse biologisch actieve substanties produceert waaronder het pertussistoxine (Ptx), het pertactine en het filamentair hemagglutinine (FHA) (figuur 1). De bacterie groeit langzaam en kan slechts moeizaam overleven buiten de gastheer (1,3,4).

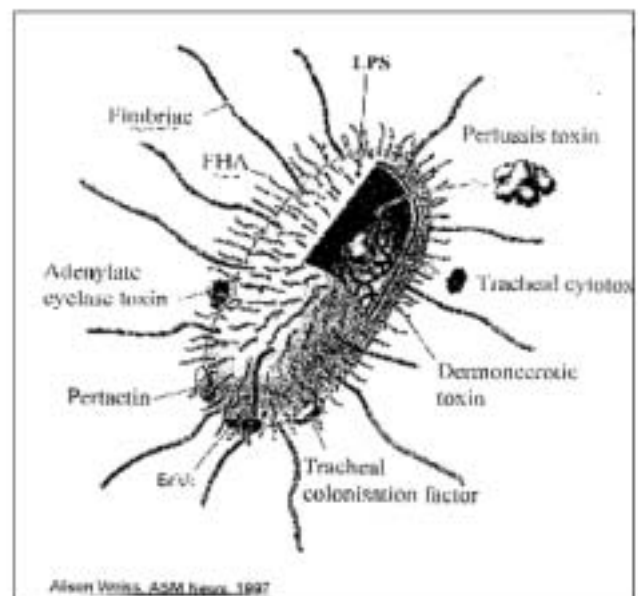
Besmetting en verspreiding

De mens is het enige reservoir van kinkhoest. Kinkhoest is een ziekte die via aerosol van persoon op persoon wordt overgedragen. De bacteriën worden vooral via hoesten verspreid. De besmettelijkheid is het grootst in het begin van de catarrhale fase, dus voor de aanvang van de hoestbuien.

Patiënten zijn besmettelijk tot vier weken na de aanvang van de hoestbuien. Door behandeling met antibiotica kan de besmettelijkheidsduur teruggebracht worden tot vijf dagen na het begin van de antibioticatherapie. In principe wordt de ziekte overgedragen via symptomatische patiënten (1,2). Wat de rol is van asymptomatische carriers na overdracht blijft onduidelijk. Nog steeds gaan experts ervan uit dat dragerschap bij gezonde individuen niet bestaat (3). In geïndustrialiseerde landen met een hoge vaccinatiecouverture fungeren vooral oudere kinderen en volwassenen als belangrijkste infectiebronnen. Omdat zowel een natuurlijke infectie als vaccinatie maar een tijdelijke bescherming bieden tegen herinfectie neemt het aantal vatbare individuen na verloop van tijd progressief toe (1,4).

Kinkhoest komt in geïndustrialiseerde landen laag endemisch voor, weliswaar met periodes van epidemische cyclische opstoten. Gevallen komen vooral voor in de herfst en in de winter. Sinds 1980 zijn er

Figuur 1 *Bordetella pertussis*



¹ Dienst Infectieziektebestrijding Antwerpen.
E-mail: koen.deschrijver@wvg.vlaanderen.be

in verschillende landen met een hoge vaccinatiecouverture epidemische verheffingen beschreven. Dit geldt ondermeer voor Nederland, de Verenigde Staten, Zwitserland en Spanje (5). In Nederland werd in 2001 een piek genoteerd met een registratie-incidentiecijfer met orde van grootte van 50,2 gevallen per 100.000 inwoners (6,7). Sindsdien komt kinkhoest daar meer voor. (2). In België kwam de ziekte lange tijd slechts incidenteel voor, maar sinds 2004 is er een manifeste stijging vastgesteld in de provincie Antwerpen met een verzesvoudiging van de registraties ten opzichte van de vorige jaren. In 2006 werden er 81 gevallen geregistreerd. Ook hier worden meer gevallen beschreven bij oudere kinderen en volwassenen. Momenteel bedraagt de registratie-incidentie in gans Vlaanderen afgezien van de provincie Antwerpen 0,9 per 100.000 en 4,8 per 100.000 voor de provincie Antwerpen (4). Deels kan de toename ook verklaard worden door verhoogde aandacht bij artsen, een betere registratie en het toepassen van de PCR-techniek bij de diagnose maar hoogstwaarschijnlijk kadert de toename ook in het vaker circuleren van de bacterie en van besmetting bij oudere kinderen en volwassenen. Naast de geregistreerde gevallen die hoofdzakelijk betrekking hebben op ernstige gevallen komen ook milde niet geregistreerde infecties voor die verantwoordelijk zijn voor de fruste verspreiding van de ziekte.

Pathogenese

De bacterie hecht zich aan het trilhaarepitheel van de luchtwegen, koloniseert het slijmvlies en produceert ter plaatse diverse toxines. Dit fenomeen geeft aanleiding tot lokale weefselnecrose en stimulering van neuronen met de paroxysmale hoest als gevolg. *B. pertussis* is niet invasief (1,2,7).

Ziektebeeld

Het ziektebeeld varieert in functie van de gastheer. Het gaat van een typisch full-blown beeld met drie klinische kenmerkende fasen en karakteristieke hoestbuien, een milde ziekte met discrete symptomen, tot een banaal ziektebeeld met alleen symptomen van een bovenste luchtweginfectie (1,2). Bij volwassenen ziet men in stijgende mate patiënten met alleen een aanhoudende hoest bij een pertussis-infectie (1,2). Het typische beeld wordt vooral opgemerkt bij niet-gevaccineerde kinderen tussen twee en zes jaar. Bij jongere kinderen kan de ziekte een atypisch verloop kennen. Bij adolescenten en volwassenen domineert dan weer een periode van aanhoudend hoesten.

De incubatieperiode bedraagt ongeveer 7 tot 14 dagen, maar is echter nooit langer dan 21 dagen (1).

Bij de ongecompliceerde gevallen ziet men de volgende stadia: een catarrhale fase, een paroxysmale fase en een reconvalescentie- of herstelfase (figuur 2).

De catarrhale fase duurt ongeveer 1 tot 2 weken en wordt gekenmerkt door een combinatie van banale bovenste luchtwegsymptomen: neusverkoudheid, oogprikkeling, banale hoest, lichte koorts en een algemeen ziektegevoel. Vooral 's nachts is er sprake van een niet-productieve prikkelhoest die echter later ook overdag

optreedt. Vervolgens ziet men het verscheidene weken durend stadium van de hoestbuien. Hierbij ontstaan in de kenmerkende gevallen plotse, hevige, (nachtelijke) hoestbuien. Ze zijn gekenmerkt door verscheidene expiratoire hoeststoten die elkaar snel opvolgen en die gevolgd worden door een gierende inspiratie. Na de hoestbui wordt soms wat helder sputum of taai slijm opgegeven of wordt er gebraakt. De hoestbuien kunnen tot vijftigmaal per dag voorkomen. Bij een aanval kan een kind het erg benauwd krijgen en soms rood of cyanotisch aanlopen. Door het aanhoudend hoesten kunnen subconjunctivale en sclerale oogbloedingen ontstaan. Ook kunnen neusbloedingen en onderhuidse bloedingen optreden. Uitzonderlijk kan de ziekte bij zeer jonge kinderen (3 maanden) aanleiding geven tot apneu-aanvallen of coma. Tussen de hoestbuien door is de patiënt asymptomatisch. Aanwezigheid van koorts wijst eerder op een andere ziekte of op complicaties. Vervolgens gaan de hoestbuien over in een losse hoest die nog verscheidene weken kan duren. Complicaties zijn; otitis media, pneumonie (22% van de kinderen jonger dan een jaar), sliikpneumonie, vermagering, ondervoeding, longemfyseem, bronchiectasiën, pneumothorax en intracerebrale bloedingen die kunnen leiden tot convulsies (2% van de zuigelingen) of blijvende hersenschade (encephalopathie bij 0,5% van de zuigelingen). Bij oudere patiënten kunnen ook ribfracturen, urinaire incontinentie, gehoorschade en discushernia optreden (1,2,4,6). Bij jonge kinderen kan de ziekte ook een plotse dood veroorzaken.

Bij kinderen jonger dan twee jaar verloopt de ziekte vaak aspecifiek zonder de typische hoestbuien maar wel met groeistoornissen, voedingstoornissen, aanvallen van hypoxemie, hoesten en ademhalingsproblemen.

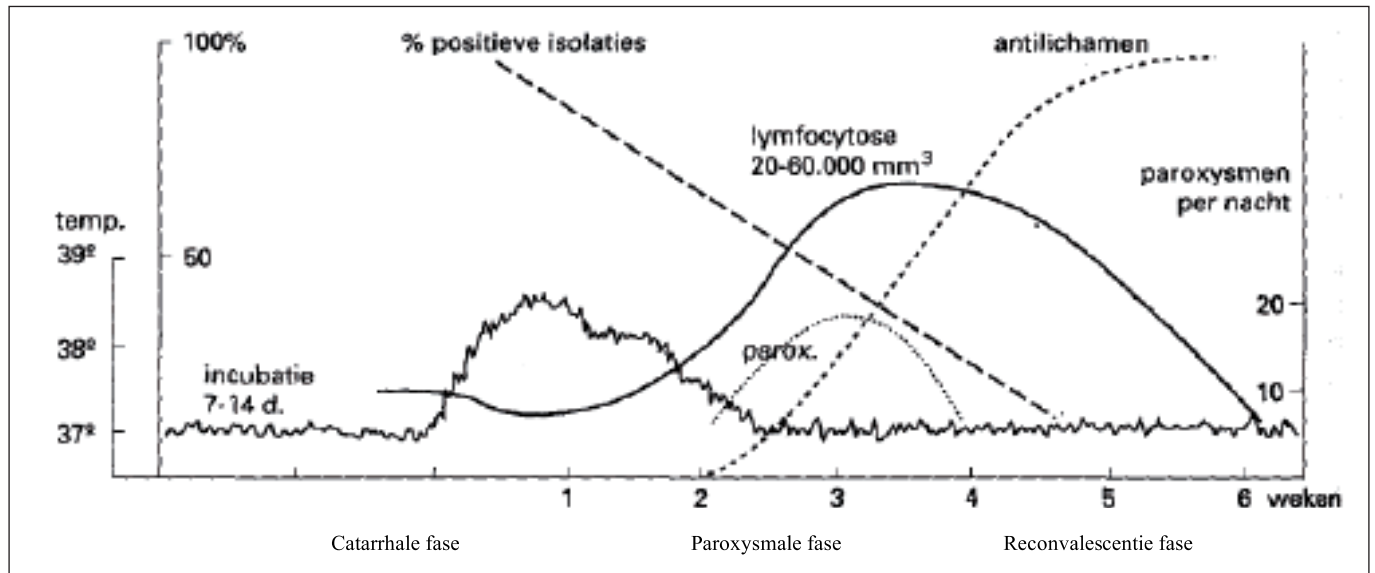
Oudere kinderen en volwassenen maken vooral een milde vorm door van langdurig hoesten zonder dat er sprake is van het typische "halen en gieren".

Diagnose

Dikwijls kan de vermoedelijke diagnose op klinische basis gesteld worden. Bij atypische verlopende gevallen is dit echter minder evident. Vooral bij hoestbeelden bij patiënten die contact hebben gehad met een kinkhoestpatiënt moet men extra alert zijn voor kinkhoest. Een verhoogde leucocytose met een relatieve lymfocytose van 70 tot 80% is soms binnen een klinische en een epidemische context indicatief bij jonge kinderen (6). De ziekte moet voor een zekerheidsdiagnose geconfirmeerd worden door een positieve kweek of een positieve PCR of een significante titerstijging (viervoudige toename van de antistoffen tegen kinkhoest) (1,8). Een kweek kan enkel gebeuren na enting op een koolstofagarbodem en na staalname met wisser of neus- of keelspoeling of - aspiratie. Een specifieke transportbodem is aangewezen bij verzending van het staal. Enkel in de eerste fase van de catarrhale ziekte en in de eerste twee weken van de hoestperiode kan de bacterie via kweek aangetoond worden.

PCR is een erg gevoelige en specifieke test die ook bruikbaar is tot vier weken na het uitbreken van de symptomen. Bij voorkeur wordt zowel voor PCR en cultuur een nasopharyngeale swab of een neusspoeling afgenomen door een Dacronwattenstaafje (poly-

Figuur 2 Klinische fases bij kinkhoest



Naar Hoepelman. Microbiologie en infectieziekten 2002 (5).

ethyleenterephthalaat met een metalen of plastic steeltje) diep in het neusgat in te brengen en deze dan rond te draaien. Binnen 24 uur moet het staal in bijvoorbeeld een Amies (koolstofagar) of een Stuart-transportmedium naar het laboratorium gestuurd worden (8).

Antistofonderzoek heeft zijn betekenis maar dan vooral bij een laattijdige diagnosestelling om epidemiologische redenen en bij een symptomatische patiënt mits correcte interpretatie. Eenmalige serologiebepaling heeft een beperkte diagnostische waarde maar kan gehanteerd worden om bij laattijdig opgespoorde gevallen de klinische diagnose te documenteren.

Bij de differentiële diagnose moet bij jonge kinderen gedacht worden aan een RSV-infectie, astma, COPD, aanwezigheid van een vreemd voorwerp in de luchtwegen of tuberculose. Vooral bij adolescenten en jonge volwassenen maar ook bij ouderen zou een arts aan de mogelijkheid van pertussis moeten denken als de persoon twee of meer weken hoest (8). In de differentiële diagnose moeten een mycoplasma-infectie, een infectie met Chlamydia of een virale luchtweginfectie uitgesloten worden.

Behandeling

De behandeling met antibiotica beïnvloedt enkel het klinische verloop van de ziekte als deze vroegtijdig worden toegediend (6). Erythromycine gedurende veertien dagen was de klassieke standaardtherapie. Momenteel is claritromycine (7,5 mg/kg q 12h) gedu-

rende zeven dagen of azitromycine (10 mg/kg op dag 1 en 5 mg/kg q 24 voor de volgende vier dagen) de standaardbehandeling (10). Bij volwassenen wordt een dosis van 2 dd 500 mg claritromycine per os gegeven gedurende zeven dagen. De behandeling is dus op de eerste plaats gericht op het onderbreken van de besmettingsketen. Het is niet aangetoond dat behandeling in de paroxysmale fase de evolutie van de ziekte verandert met andere woorden of men sneller herstelt. Het is wel zo dat de besmettelijkheidsperiode die het grootst is in de catharale fase en die tot vier weken na aanvang van de hoestbuien kan lopen, verminderd kan worden tot vijf à zeven dagen (6). Kinderen jonger dan een half jaar met een expliciet ziektebeeld moeten vanwege ernstige risico's bij voorkeur worden opgenomen in het ziekenhuis.

Bij erythromycinebehandeling is bij kinderen jonger dan twee maanden het vaker voorkomen van pylorostenose beschreven (6). Gebruik van erythromycine en in mindere mate de nieuwe macroliden kan gepaard gaan met gastro-intestinale hinder. Bij zwangerschap is gebruik van neomacroliden niet aangewezen terwijl erythromycine en azithromycine toegediend mogen worden (6,13). Bij allergie aan macroliden vormt co-trimoxazole in een dosis van 8 mg per kg trimetoprim en 40 mg per kg sulfamethoxazol een alternatief, maar wordt door potentiële beenmergtoxiciteit liever niet gegeven aan jonge kinderen. Verder wordt er, naar klinische context, een aangepaste symptomatische of ondersteunende therapie gegeven (12,13).

Summary

Pertussis diagnosis and treatment

Pertussis is an acute highly communicable disease of the upper respiratory tract caused by the bacterium Bordetella pertussis. The classic disease is characterized by episodes of repeated cough without inspiration followed by a high pitched inspiratory typical whoop and of or post-tussive vomiting in young children under two years of age. Non-vaccinated young children, older children and adults often present a non-productive aspecific prolonged cough lasting for several weeks. In young children pertussis can cause severe complications. Clinical diagnosis can be confirmed by a positive culture or PCR of respiratory specimens. The treatment is focused on an interruption of the spread of Bordetella. Treatment with the newer macrolides at the beginning of the disease generates this goal.

Trefwoorden: Kinkhoest, *Bordetella pertussis*, behandeling kinkhoest, diagnostiek kinkhoest

Dankwoord

Hartelijk dank aan prof. Anne Malfroot en prof. Ludo Mahieu voor het kritisch nalezen van de tekst.

Literatuur

1. Hewlett EL. Bordetella Species. In Principles and Practice of Infectious Diseases 6th Ed. Mandell GL, Bennet R, Dolin R, Eds. New York: Churchill Livingstone 2006: 1756-62.
2. Steenbergen J van, Tiemen A. Kinkhoest. In: Protocolen Infectieziekten Editie 2006. Bilthoven: Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten Nederland 2006: 365-73.
3. Hewlett EL. Pertussis: Current concepts of pathogenesis and prevention. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16: 78-84.
4. De Schrijver K, Van den Brande D, Eilers K, Boeckx H, Vandewalle L. Forse toename van geregistreerde kinkhoestgevallen bij kinderen en volwassenen in de provincie Antwerpen. *Vlaams Infectieziektebulletin* 62/2007/4.
5. Hoepelman IM, Noordaa van der J, Sauwerein RW, Verbrugh HA. Microbiologie en infectieziekten. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum 2002: 80-3.
6. American Academy of Pediatrics. Pertussis. In: Red book 2006: Report of the Committee on Infectious Diseases. Ed. Pickering L. 27 th Edition. Elk Grove Village: AAP 2006;(1): 498-536.
7. Celantano LP, Massari M, Paramatti D et al. Resurgence of Pertussis in Europe. *Pediatric Infect Dis Journal* 2005;24(9): 761-5.
8. Melker HE de, Schellekens J, Neppelenbroek SE, et al. Re-emergence of Pertussis in the Highly Vaccinated Population of the Netherlands: Observations on Surveillance Data. *Emerg Infect Dis* 2000;6(4): 348-57.
9. Greeff SC de, Schellekens JPF, Mooi FR, Melker HE de. Kinkhoest in Nederland 2001-2002. Rapport RIVM. Bilthoven: RIVM 2003.
10. Heymann DL. Pertussis. In: Control of Communicable Diseases Manual 18 th Eds. Heymann DL. Washington: American Public Health Association 2005: 399-404.
11. Dworkin MS. Kinkhoest bij volwassenen: een nieuw epidemiologisch gegeven. *Patient care* 2007;1: 7-10.
12. Sanford JP, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA, Eliopoulos GM. In: The Sanford Guide to Microbial Therapy 2006-2007 Belgian Luxembourg Edition 2006. Sperryville: Antimicrobial Therapy Working party 2006: 117.
13. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. In: Gecommentarieerd geneesmiddelen repertorium 2006. Ed. Federale overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedingsketen en Leefmilieu. Brussel: Directoraat-generaal Geneesmiddelen 2006: 280-3.