

KLINISCHE LES

Kinkhoest bij jonge zuigelingen

EEN GEVAARLIJKE ZIEKTE MET ASPECIFIEKE VERSCHIJNSELEN

Judith E. Nooitgedagt, Adilia Warris, K.D. (Djiem) Liem, Louis van 't Hek en Stefanie S. Henriët

DAMES EN HEREN,

Kinkhoest komt ondanks vaccinatie nog geregeld voor. In tegenstelling tot adolescenten en volwassenen bij wie de symptomen meestal beperkt zijn, is kinkhoest voor zuigelingen wel degelijk gevaarlijk. De ziekteverschijnselen zijn bij deze leeftijdscategorie veelal aspecifiek en de typische hoestbuien ontbreekt regelmatig. De diagnose 'kinkhoest' wordt daardoor niet altijd gesteld, soms met fatale gevolgen.

Om de 3-4 jaar vinden er epidemische verheffingen plaats van kinkhoest. Op basis van seroprevalentie-onderzoek wordt geschat dat 9,3% van de Nederlandse bevolking ouder dan 9 jaar jaarlijks wordt geïnfecteerd met *Bordetella pertussis*.¹ Deze infecties verlopen meestal met beperkte symptomen of subklinisch, wat verklaart dat het aantal aangiften bij het RIVM de laatste 5 jaar schommelde tussen de 4000 en 8000 per jaar; het gemiddelde aantal aangiften in de periode 2007-2011 was 6609 per jaar. In de afgelopen maanden bleek er een forse toename van het aantal patiënten met kinkhoest te zijn met in het 1e kwartaal van 2012 alleen al 3000 aangiften. Recente cijfers laten een verdubbeling van de incidentie van het aantal patiënten met kinkhoest in 2012 zien ten opzichte van voorgaande jaren.²

De hoge circulatie van *B. pertussis* vormt een gevaar voor niet of onvolledig gevaccineerde zuigelingen, bij wie kinkhoest zeer ernstig of fataal kan verlopen. De bron van de infectie bevindt zich vaak in het gezin. Het is het voor huisartsen, gynaecologen, kinderartsen en andere zorgprofessionals dan ook van groot belang om alert te zijn op symptomen van kinkhoest bij patiënten met een jonge zuigeling in het gezin of in de nabije omgeving. Behandeling met antibiotica in de vroege fase van de ziekte kan helpen transmissie te voorkomen. In deze klinische les beschrijven we een jonge tweeling met fataal verlopende kinkhoest.

Patiënt A was een ongevaccineerde, mannelijke zuigeling van 1 maand oud die deel uitmaakte van een tweeling. Hij werd verwezen naar het ziekenhuis in verband met koorts zonder focus. Heteroanamnestisch had hij sinds 1 dag temperatuursverhoging tot 38°C. Hij was sloom, hoestte af en toe en dronk minder goed. Een ouder broertje en moeder hoestten ook.

Wij zagen een matig zieke zuigeling met een hartfre-

UMC St Radboud, Nijmegen.

Afd. Kindergeneeskunde: drs. J.E. Nooitgedagt, kinderarts;

dr. A. Warris, kinderarts-infectioloog (tevens: Nijmegen Instituut voor Infectie, Inflammatie en Immunititeit);

dr. K.D. Liem, kinderarts-neonatoloog;

drs. S.S. Henriët, kinderarts (tevens: Nijmegen Instituut voor Infectie, Inflammatie en Immunititeit).

Afd. Kinderintensievecare: drs. L. van 't Hek, kinderarts-intensivist.

Contactpersoon: drs. J.E. Nooitgedagt

(je.nooitgedagt@cukz.umcn.nl).

quentie van 170 slagen/min (referentiewaarde voor leeftijd < 3 maanden: 110-150) en een ademhalingsfrequentie van 46/min (referentiewaarde: 30-60). De arteriële zuurstofsaturatie was 100% zonder toediening van extra zuurstof. Patiënt had een temperatuur van 38°C. Bij auscultatie van de longen waren er rechts apicaal crepitaties hoorbaar; een X-thorax toonde een infiltraat van de rechterbovenkwab. Het leukocytenaantal was 16,1 x10⁹/l (referentiewaarde: 5,0-17,0) met 72% lymfocyten (absoluut aantal: 11,6 x10⁹/l; referentiewaarde: 4,0-11,3). De CRP-waarde bedroeg 46 mg/ml (referentiewaarde: <5).

Differentiaaldiagnostisch werd gedacht een virale of bacteriële pneumonie. Patiënt werd gezien zijn leeftijd opgenomen. Er werd gestart met amoxicilline 50 mg/kg/dag per os. Gedurende de opname werd patiënt in toenemende mate tachypnoësch; om een arteriële zuurstofsaturatie > 90% te handhaven werd zuurstoftoediening noodzakelijk. Bij herhaald lichamelijk onderzoek waren diffuus crepitaties hoorbaar over beide longvelden. Het tweelingzusje van patiënt was inmiddels ook opgenomen met hetzelfde klinisch beeld. Wij achtten een virale onderste-luchtweginfectie daarom waarschijnlijker dan een bacteriële infectie, met bijvoorbeeld het respiratoir syncytiaal (RS)-virus als verwekker. Aanvullend diagnostisch onderzoek naar een virale verwekker werd niet verricht wegens het ontbreken van therapeutische consequenties. Na 2,5 dag opname verslechterde de respiratoire conditie van patiënt. Hij werd opgenomen op de kinderintensiverecare waar hij uiteindelijk geïntubeerd en beademd werd. Laboratoriumdiagnostiek toonde een forse leukocytose van 68,9x10⁹/l, een CRP-waarde van 210 mg/l en hyponatriëmie (natrium: 128 mmol/l). Door de combinatie van de lobaire pneumonie met de snel progressieve, extreme leukocytose en de hyponatriëmie ontstond het vermoeden op kinkhoest. Er werd een kweek gericht op *B. pertussis* ingezet en PCR-analyse naar deze verwekker gedaan. Patiënt kreeg erytromycine 50 mg/kg/dag intraveneus. Differentiaaldiagnostisch werd naast kinkhoest aan een nosocomiale pneumonie gedacht, waarvoor patiënt behandeld werd met piperacilline/tazobactam 300 mg/kg/dag.

De toestand van patiënt verslechterde acuut 24 uur na intubatie. Er was sprake van een ernstige pulmonale hypertensie en hemodynamische shock, typische kenmerken van maligne pertussis. Besloten werd dat hij in aanmerking kwam voor therapie met extracorporele membraanoxygenatie (ECMO). Eerder zijn gunstige resultaten beschreven van ECMO-behandeling bij patiënten met ernstige kinkhoest.³ Voordat patiënt gecanuleerd kon worden, kreeg hij echter een therapieresistente pulmonale hypertensieve crisis. Uitgebreide reanimatie mocht niet baten en patiënt overleed. De PCR-analyse en de kweek bleken positief voor *B. pertussis*.

Ook de tweelingzus van patiënt werd opgenomen op de kinderintensiverecare met een progressieve respiratoire insufficiëntie en het klinisch beeld van een pneumonie. Ze werd met spoed geïntubeerd en beademd. Laboratoriumdiagnostiek toonde een forse leukocytose (leukocytenaantal: 74,9x10⁹/l). Onder de werkdiagnose 'kinkhoest' kreeg patiënte erytromycine 50 mg/kg/dag intraveneus. Echografie van het hart toonde tekenen van ondervulling, aanvankelijk zonder aanwijzingen voor pulmonale hypertensie. In de loop van de dag verslechterde de conditie van patiënte ondanks vaatvulling; zij ontwikkelde circulatorie insufficiëntie met opvallende ascitesvorming. Echocardiografie 18 h later toonde forse pulmonale hypertensie met een zeer bol rechter ventrikel.

Gezien het fatale beloop bij haar broertje en de ernstige pulmonale hypertensie werd gekozen voor ECMO-behandeling. Deze behandeling vond plaats op de neonatale intensiverecare-unit. Ondanks therapie met ECMO, antibiotica, cardiotonica, leukocytenfiltratie, regelmatige broncho-alveolaire lavages en hemofiltratie bleef herstel van de eigen longfunctie uit en persisteerde de ernstige pulmonale hypertensie. Na 3 weken zonder enige verbetering werd een CT-thorax met angiografie verricht. Deze liet een volledige obliteratie van het tracheobronchiale systeem met consolidatie van beide longen zien. Op grond van deze bevindingen werd besloten de niet effectieve en daarmee zinloze medische behandeling te staken en overleed patiënte.

BESCHOUWING

Wij beschreven fulminant verloopende kinkhoest met fatale afloop bij 2 ongevaccineerde zuigelingen met ondersteluchtwegklachten. Bij kinderen van 3 weken tot 2 maanden oud dient men bij ondersteluchtweginfecties differentiaaldiagnostisch te denken aan de volgende verwekkers: *Chlamydia trachomatis*, pneumokokken, RS-virus, rinovirus, coronavirus, para-influenzavirus 1,2 en 3, adenovirus en *Bordetella pertussis*. Kinkhoest blijft ondanks vaccinatie een niet uitgeroeide kinderziekte en *B. pertussis* is een frequent voorkomend luchtwegpathogeen bij gevaccineerde en ongevaccineerde volwassenen en niet of onvolledig gevaccineerde zuigelingen.

KLINISCHE SYMPTOMEN

De klinische symptomen van kinkhoest bij de jonge zuigeling zijn aspecifiek en kunnen lijken op verschijnselen van een virale bovenste- of ondersteluchtweginfectie. Ook apneus en bradycardiëen kunnen voorkomen.⁴ Bij een typisch beeld van bronchiolitis blijkt retrospectief bij 8,5% van de patiënten *B. pertussis* aantoonbaar.⁵ Kinkhoest wordt ingedeeld in 3 klassieke stadia: het catarrale stadium, het paroxysmale stadium en de recon-

valescentiefase. De duur van de stadia is afhankelijk van zowel de leeftijd van de patiënt als van zijn of haar immuunstatus. Bij kinderen <3 maanden is het catarrale stadium, bestaande uit niet-specifieke klachten zoals algehele malaise, rinorroe en lichte hoest, vaak beperkt tot enkele dagen; dit stadium kan zelfs totaal ontbreken. Ook het paroxysmale stadium met klassieke hoestbuien gevolgd door gierende inspiratie kan ontbreken. Hierdoor is het mogelijk dat kinkhoest bij deze leeftijdsgroep imponeert als een virale luchtweginfectie met snel progressieve respiratoire insufficiëntie, die leidt tot ernstige onbehandelbare pulmonale hypertensie. De mortaliteit van deze fulminante pertussis is zeer hoog (70-80%).⁶ Het optreden van maligne pertussis is een actueel probleem gezien de huidige toename van het aantal patiënten met kinkhoest.¹

Bij kinderen < 3 maanden moet men bij luchtwegklachten of onverklaarde apneus en bradycardieën aan kinkhoest denken. Het vragen naar personen in de omgeving van de zuigeling die hoesten, is daarbij essentieel. Bij twijfel over de verwekker moet tijdig diagnostiek worden ingezet; ook moet behandeling met een macrolide worden gestart.

BEHANDELING

Behandeling met antibiotica en post-expositieprofylaxe zorgen ervoor dat *B. pertussis* uit de nasofarynx verdwijnt. Het begintijdstip van therapie lijkt hierbij belangrijk. Macroliden kunnen, indien toegediend in de catarrale of vroeg-paroxysmale fase, zowel de duur als de intensiteit van de symptomen beperken.⁷ Het starten van therapie later in het beloop van de infectie heeft alleen als doel verdere verspreiding te beperken. In een vergelijkend onderzoek tussen zuigelingen <3 maanden met fataal en niet-fataal verlopende kinkhoest werd er geen verschil gerapporteerd ten aanzien van de gebruikte macrolide. In deze studie werd het tijdstip van de start van de antibiotische behandeling niet geëvalueerd. Het is onduidelijk of vroegtijdige therapie met antibiotica een fataal beloop kan voorkomen.⁸

VERSPREIDING

Het blijkt dat de meeste zuigelingen kinkhoest oplopen via gezinsleden.⁹ Gezien het niet-ernstige of asymptomatische beloop van de ziekte bij gezinsleden zullen zij zich niet allemaal bij de huisarts melden. Indien gezinsleden wel bij de huisarts komen met klachten, wordt de diagnose vanwege de weinig specifieke symptomen vaak niet gesteld. Bij vermoeden op kinkhoest zal conform de NHG-standaard 'Acuut hoesten' niet worden gestart met antibiotica, omdat deze geen verkorting of mitigatie van de ziekteverschijnselen geven.¹⁰ Als zo'n patiënt echter een niet volledig gevaccineerde zuigeling < 6 maanden of

een zwangere vrouw (zwangerschapsduur > 34 weken) in de nabije omgeving heeft, wordt behandeling met antibiotica geadviseerd ter preventie van secundaire ziektegevallen. Dit advies is conform de richtlijn 'Pertussis' van de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI).¹¹ Het is dus belangrijk dat bij hoesten de diagnose 'kinkhoest' wordt overwogen en risicofactoren in kaart worden gebracht. Omdat zwangere vrouwen onder controle zijn bij een gynaecoloog of verloskundige, is het ook voor hen belangrijk alert te zijn op symptomen die passen bij kinkhoest.

VACCINATIE

Ondanks de hoge vaccinatiegraad en de aanpassing van het vaccinschema komt kinkhoest nog steeds voor, met een gemiddelde incidentie van 40 aangiften per 100.000 personen per jaar in de periode 2007-2011. De incidentie is het hoogst bij zuigelingen < 1 jaar (89 aangiften per 100.000 personen per jaar) en oudere kinderen en adolescenten (121 aangiften per 100.000 personen per jaar). Er worden jaarlijks ongeveer 200 patiënten opgenomen in het ziekenhuis; het merendeel betreft zuigelingen < 3 maanden. Gemiddeld overlijdt 1 zuigeling aan kinkhoest per jaar.¹² Ook in andere westerse landen overlijden nog steeds zuigelingen door deze ziekte. Dit heeft geleid tot aanpassing van het vaccinatiebeleid in diverse landen. Het beleid is er met name op gericht om de transmissie van *B. pertussis* van gezinsleden naar zuigelingen te verminderen.

Een van deze strategieën is gericht op het verkrijgen van kudde-immuniteit: met vaccinatie wordt de incidentie van kinkhoest in de samenleving teruggedrongen. In Nederland is het vaccinatieschema in 2001 uitgebreid met een revaccinatie ('booster') tegen kinkhoest vóór de schoolgaande leeftijd. Dit heeft geleid tot een reductie van 40% in ziekenhuisopnames van zuigelingen <6 maanden met kinkhoest.¹³ In andere landen, waaronder de Verenigde Staten, Canada, Zweden en Frankrijk, wordt ook een booster gegeven aan adolescenten. De vaccinatiegraad van deze groep ligt echter lager dan die van kinderen die nog niet naar school gaan, doordat adolescenten lastiger te bereiken en motiveren zijn.¹⁴

Een andere strategie is het vaccineren van ouders, familieleden en zorgverleners die nauw betrokken zijn bij pasgeborenen ('cocooning'). De geschatte effectiviteit van deze strategie is een reductie van 50% van het aantal zuigelingen met kinkhoest; de vaccinatie van de moeders is hierbij het effectiefst.⁹ Deze strategie wordt sinds 2005 geadviseerd in de Verenigde Staten door de Advisory Committee on Immunization Practices. In Nederland wordt deze strategie niet toegepast.

Het vervroegen van de kinkhoestvaccinatie tot de neonatale leeftijd leidt niet tot adequate bescherming voor

LEERPUNTEN

- **Ondanks vaccinatie komt kinkhoest nog veel voor; deze ziekte kan een groot gevaar vormen voor de ongevaccineerde zuigeling.**
- **Zuigelingen lopen kinkhoest vaak op door transmissie via gezinsleden.**
- **Sinds 2012 is er een toename van het aantal kinkhoestinfecties in Nederland.**
- **Patiënten die hoesten en die een zwangere vrouw of een zuigeling < 6 maanden in het gezin hebben, moeten laagdrempelig behandeld worden met een macrolide.**
- **Aanpassing van het huidige vaccinatiebeleid zou kunnen bijdragen aan het verlagen van de incidentie van kinkhoest bij zuigelingen.**

de jonge zuigeling; de opbouw van een adequate immuunrespons kost tijd. Sinds 2011 worden zwangeren in de Verenigde Staten in het 3e trimester gevaccineerd tegen kinkhoest, met als doel de placentaire overdracht van antistoffen naar het ongeboren kind.¹⁵ Hierdoor heeft het kind direct na de geboorte beschermende antistoffen. Er is slecht 1 studie bekend waarin werd aangetoond dat kinderen van gevaccineerde moeders geen kinkhoest ontwikkelden na blootstelling aan de ziekte.¹⁶ Een ander voorbeeld van maternale vaccinatie betreft tetanusvaccinaties. Ter preventie van neonatale tetanusinfecties worden moeders in ontwikkelingslanden, tot nu toe met goed resultaat en zonder bijwerkingen.

Dames en Heren, ondanks vaccinatie komt kinkhoest nog steeds voor. Deze ziekte kan bij een niet of onvolledig gevaccineerde zuigeling fataal verlopen. Kinderartsen moeten bij kinderen en zuigelingen die hoesten denken aan kinkhoest, ook bij symptomen die niet typisch zijn voor kinkhoest. Omdat zuigelingen met kinkhoest meestal besmet zijn door iemand in het gezin, is er ook een belangrijke rol weggelegd voor huisartsen, gynaecologen en verloskundigen. Bij patiënten die hoesten, moet de behandelend arts aan kinkhoest denken en als een patiënt een zwangere vrouw in het 3e trimester of een jonge zuigeling (< 6 maanden) in de nabije omgeving heeft, dient laagdrempelig te worden gestart met macroliden. We zijn van mening dat het tijd is om het huidige vaccinatiebeleid te heroverwegen. Ook is meer inzicht in de actuele epidemiologie en kennis van de microbiologie van *Bordetella pertussis* noodzakelijk om te zorgen dat zowel preventie- als vaccinatiestrategieën doeltreffend blijven.

Belangenconflict: er zijn belangen gemeld (zie www.ntvg.nl, zoeken op A5573; klik op 'Belangenverstrengeling'). Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 12 december 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157:A5573

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/KLINISCHEPRAKTIJK**

LITERATUUR

- 1 De Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PGM, et al. Seroprevalence of pertussis in the Netherlands: evidence for increased circulation of *Bordetella pertussis*. PLoS ONE. 2010;5:e14183.
- 2 Meldingen over kinkhoest bij het RIVM. www.rivm.nl/Onderwerpen/Ziekten_Aandoeningen/K/Kinkhoest, geraadpleegd op 17 december 2012.
- 3 De Berry BB, Lynch JE, Chung DH, Zwischenberger JB. Pertussis with severe pulmonary hypertension and leukocytosis treated with extracorporeal membrane oxygenation. Pediatr Surg Int. 2005;21:692-4.
- 4 Castagnini LA, Munoz FM. Clinical characteristics and outcomes of neonatal pertussis: a comparative study. J Pediatr. 2010;156:498-500.
- 5 Nuolivirta K, Koponen P, He Q, et al. *Bordetella pertussis* infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2010;29:1013-5.
- 6 Sawal M, Cohen M, Irazuzta JE, et al. Fulminant pertussis: a multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. Pediatr Pulmonol. 2009;44:970-80.
- 7 Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. MMWR Recomm Rep. 2005;54:1-16.
- 8 Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. J Pediatr. 2003;143:576-81.
- 9 De Greeff SC, de Melker HE, Westerhof A, Schellekens JF, Mooi FR, van Boven M. Estimation of household transmission rates of pertussis and the effect of cocooning vaccination strategies on infant pertussis. Epidemiology. 2012;23:852-60.
- 10 Nederlands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard 'Acuut hoesten'. Huisarts Wet. 2003;9:496-506.
- 11 LCI-richtlijn Pertussis. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Ministerie van Volksgezondheid en Sport. www.rivm.nl/Bibliotheek/Professioneel_Praktisch/richtlijnen/Infectieziekten/LCI_richtlijnen/LCI_richtlijn_Pertussis, geraadpleegd op 17 december 2012.
- 12 Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. Lancet Infect Dis. 2007;7:614-24.
- 13 De Greeff SC, Mooi FR, Schellekens JF, de Melker HE. Impact of acellular pertussis preschool booster vaccination on disease burden of pertussis in The Netherlands. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:218-23.

- 14 McIntyre P, Wood N. Pertussis in early infancy: disease burden and preventive strategies. *Curr Opin Infect Dis.* 2009;22:215-23.
- 15 Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR).* 2011;60:1424-26.
- 16 Cohen P, Scadron SJ. The effects of active immunization of the mother upon the offspring. *J Pediatr.* 1946;29:609-19.