

Kinkhoest

W de Ruijter, JAH Eekhof, A Knuistingh Neven

Inleiding

Het klinische beeld van kinkhoest wordt gekarakteriseerd door typische hoestbuien en de aansluitend gierende of piepende inspiratie ('kinken'). Kinkhoest is endemisch in Nederland en komt op alle leeftijden voor. De incidentie is 0,7/1000 en is het hoogst bij kinderen tot 4 jaar (3,9) en in de groep 5-14 jaar (2,7).^{1,2} Sterfte door kinkhoest is zeldzaam, maar komt bij kinderen onder de 1 jaar zelfs in ontwikkelde landen nog altijd voor bij 1-2 per 1000 ziektegevallen.³ De toegenomen incidentie sinds 1996 wordt toegeschreven aan afnemende bescherming van het kinkhoestvaccin. In de loop van de tijd is een antigene variatie van de *Bordetella pertussis* opgetreden, mogelijk mede veroorzaakt door de hoge vaccinatiegraad in Nederland. Veranderingen in de circulerende bacteriestammen hebben ook geleid tot een hogere toxineproductie en toename van de virulentie.^{4,5} Het vaccinatieschema is daarom sinds medio 2001 uitgebreid met een extra vaccinatie met een acellulair kinkhoestvaccin (aK) op de leeftijd van 4 jaar.⁶ Kinkhoest is een aangifteplichtige ziekte uit groep B.

Achtergrond

Definitie

Kinkhoest is een luchtweginfectie veroorzaakt door *B. pertussis*. Het typische beloop van ongecompliceerde kinkhoest kent drie fasen: een catarrale fase, een paroxysmale fase en een reconvalescentiefase. In de catarrale fase lijkt er sprake te zijn van een banale milde bovenste-luchtweginfectie (verkoudheid, (nachtelijke) prikkelhoest, conjunctivitis, zelden koorts). Na één tot twee weken begint de voor deze ziekte zo typische paroxysmale fase met de aanvalsgewijze staccato hoest: wel tot vijftien krachtige hoeststoten per expiratie, gevolgd door een gierende diepe inademing. De reconvalescentiefase begint meestal binnen vier weken na het begin van de ziekte en kan weken tot maanden duren. Het paroxysmaal hoesten kan nog maanden later terugkeren ten tijde van een voorbijgaande bovenste-luchtweginfectie.

Etiologie

De verspreiding van *B. pertussis* vindt aërogeen plaats via een druppelinfectie (hoesten en niezen). De incubatietijd is gemiddeld zeven tot veertien dagen (maximaal drie weken). Een ver-

hoogde slijmproductie, in combinatie met een verminderde trilhaarfunctie van het epitheel, veroorzaken een helder, maar taai en draderig sputum. Het geproduceerde toxine veroorzaakt de disfunctie van het luchtwegepitheel en de langdurige hoest. Daarom hebben antibiotica geen effect op het klinische beloop, tenzij daarmee in een heel vroeg stadium gestart wordt. De patiënt is besmettelijk vanaf de eerste ziekteverschijnselen tot drie weken na het begin van de paroxysmale fase of tot vijf dagen na het starten van antibiotische behandeling.

De prognose is meestal goed. Echter, hoe jonger de patiënt, hoe groter de kans op complicaties, meestal van infectieuze aard (met name pneumonie en otitis media) dan wel respiratoire of cerebrale aard. Door de hevige hoestbuien kunnen subconjunctivale en neusbloedingen voorkomen.

Voor de differentiële diagnose is het belangrijk te weten dat een kinkhoestachtig ziektebeeld kan worden veroorzaakt door de *B. parapertussis*, adeno- of para-influenzavirussen, CMV, *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia trachomatis*. Bij zuigelingen moet ook aan een RS-virusinfectie worden gedacht.

Diagnostiek

Het typische beloop van ongecompliceerde kinkhoest is het voorname (anamnestische) diagnosticum. Lichamelijk onderzoek draagt niet bij tot het stellen van de diagnose.

Aanvullende diagnostiek toont een leukocytose ($>15 \times 10^9/l$) met een absolute lymfocytose ($>60\%$). Daarnaast bestaat de mogelijkheid om aanvullende diagnostiek te doen in de vorm van een reguliere kweek of *polymerase chain reaction* (PCR) van nasofaryngeaal materiaal op *B. pertussis*, of via serologie (IgA en IgG). De PCR geniet als diagnostische test de voorkeur vanwege zijn hogere sensitiviteit, snellere uitslag en bredere inzetbaarheid. Het *Diagnostisch Kompas* geeft een beslisboom voor optimale diagnostiek in de verschillende fasen van het ziektebeloop en bij verschillende leeftijdsgroepen.¹²

Veel gebruikte behandeling

B. pertussis is gevoelig voor behandeling met antibiotica. De ernst en duur van kinkhoest kunnen alleen met antibiotica worden beïnvloed wanneer daarmee al in de incubatieperiode of in het catarrale (en dan meestal dus nog aspecifieke) stadium wordt begonnen. Klassiek wordt erytromycine gedurende 14 dagen voorgeschreven. De overige macroliden en cotrimoxazol vormen de alternatieven. De belangrijkste reden voor het voorschrijven van antibiotische behandeling is het beperken van de besmettelijkheid van de patiënt voor diens omgeving. Het principe bij behandeling is: bij positieve kweek en/of PCR altijd behandelen, bij positieve serologie alleen als het hoesten korter dan drie

Auteursgegevens

Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, LUMC, Postbus 2088, 2301 CB Leiden: W. de Ruijter, dr. J.A.H. Eekhof en dr. A. Knuistingh Neven, huisartsen.

Correspondentie: j.a.h.eekhof@lumc.nl

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

weken bestaat.¹³ Het protocol van de Landelijke Coördinatie-structuur Infectieziekten, gebaseerd op consensus, beschrijft het beleid bij een kinkhoestpatiënt en diens contacten. Hierbij gaat het met name om de zorg voor eventuele risicopersonen (niet of onvolledig geïmmuniseerde kinderen, kinderen met ernstig onderliggend lijden, zwangeren op het punt van bevallen). Bij langdurige hoestklachten tijdens de paroxysmale en reconvalescentiefase worden wel inhalatiesteroïden voorgeschreven, maar dit is geen bewezen effectieve behandeling. Het effect van antitussiva (drankjes, codeïne) is evenmin aangetoond. Het weren van werk of school van kinkhoestpatiënten is niet zinvol: op het moment dat de diagnose meestal gesteld wordt, heeft besmetting allang plaatsgevonden en is de besmettelijkheid van de patiënt vaak voorbij.

Methode

Wij zochten in augustus 2002 in Medline naar *reviews* (vanaf augustus 1997) en *clinical trials* (tot augustus 2002) onder de MESH-terminen *whooping cough*, *treatment*, *prevention*, *erythromycin* en *macrolides*. Daarnaast zochten wij via de sneeuwbal methode naar afgeleide literatuur. In het Cochrane Controlled Trials Register vonden we in augustus 2002 onder de MESH-term *whooping cough* één onderzoek,⁷ en in Medline vijf *clinical trials* over de effecten van antibiotische behandeling bij kinkhoest.^{8-11,15} Er werd één review gevonden over chemoprophylaxe.¹⁶

Klinische vragen

Welke antibiotica zijn effectief?

Wij vonden twee onderzoeken waarbij de effectiviteit en het bijwerkingenprofiel van erytromycine met andere macroliden werd vergeleken.

In een Canadees onderzoek bij 153 kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 16 jaar was er geen verschil in klinische genezing tussen 7 dagen behandeling met claritromycine (15 mg/kg/dag in 2 doses, maximaal 1 g per dag) en 14 dagen erytromycine (40 mg/kg/dag in 3 doses, maximaal 1 g per dag) (OR 0,48; 95%-BI 0,08-3,12).⁹ De vaccinatiestatus van de kinderen in beide groepen was bij 90% adequaat voor de leeftijd. Claritromycine werd beter verdragen dan erytromycine (OR 0,49; 95%-BI 0,26-0,93). Daarbij ging het om voorbijgaande bijwerkingen, vooral gastro-intestinaal (braken, diarree en buikpijn) en huiduitslag. In de erytromycinegroep werd de kuur door 3 kinderen (3,9%) voortijdig beëindigd (1x huiduitslag, 1x braken/diarree, 1x braken, buikpijn en huiduitslag). In de claritromycinegroep staakte 1 kind (1,3%) de behandeling voortijdig vanwege braken. Opvallend was voorts dat otitis media acuta bij 6 kinderen uit de erytromycinegroep voor-

De bijdragen in de serie Kleine kwalen zijn of worden gepubliceerd in het gelijknamige boek onder redactie van J.A.H. Eekhof, A. Knuistingh Neven en Th.J.M. Verheij. Maarsen: Elsevier Gezondheidszorg (nu 4e editie, 2001; ISBN 90-352-2412-4). Publicatie in H&W gebeurt met toestemming van de uitgever.



Foto: Fotostockdirect/Image Source

kwam, terwijl dit bij geen enkel kind in de claritromycinegroep werd gezien ($p=0,028$).

In een Japans onderzoek werden 17 kinderen geïncubeerd van 0-13 jaar, waarvan 9 kinderen 7 dagen claritromycine ontvingen (10 mg/kg/dag in 2 doses, maximaal 400 mg per dag) en 8 gedurende 5 dagen azitromycine (10 mg/kg/dag in 1 dosis, maximaal 500 mg).¹¹ Elk kind uit beide groepen werd gematched (ook naar vaccinatiestatus) met twee kinderen uit historisch controleonderzoek die 14 dagen met erytromycine (40-50 mg/kg/dag in 3 doses) waren behandeld. In beide groepen waren 5 niet-geïmmuniseerde kinderen van 0-1 jaar. De gemiddelde ziekteduur voor het begin van de behandeling was in alle groepen gemiddeld 11-14 dagen. Noch wanneer klinische verbetering, noch wanneer eradicatiecijfers 2 weken na het begin van de behandeling als uitkomstmaat werden genomen, was er een significant verschil tussen de 3 behandelingen. Opvallend was dat 1 week na het beginnen van de behandeling er bij de niet-geïmmuniseerde zuigelingen in de claritromycine- en azitromycinegroep sprake was van volledige eradicatie van *B. pertussis*. In de erytromycinecontrolegroep bedroegen de eradicatiepercentages op dat moment nog 70 en 80%.

In Kroatië is een onderzoek uitgevoerd onder 37 jonge en merendeels (60%) ongevaccineerde kinderen met bewezen kinkhoest (leeftijd 2-18 maanden, 33 kinderen jonger dan 1 jaar). Eén groep kreeg een driedaagse kuur, de andere een vijfdaagse kuur met azitromycine (10 mg/kg eenmaal daags gedurende 3 dagen of 10

mg/kg op dag 1, gevolgd door 4 dagen 5 mg/kg). Alle patiënten uit beide groepen die twee weken na het begin van de behandeling beoordeeld konden worden, hadden een negatieve kweekuitslag.¹⁵ In dit onderzoek werden geen gastro-intestinale bijwerkingen gerapporteerd.

In een ander onderzoek werd uitsluitend behandeld met erytromycine (40 mg/kg/dag in 3 doses, maximaal 1 g per dag), maar werd de kuurlengte gevarieerd: 14 dagen (94 patiënten) versus 7 dagen (74 patiënten). Het ging hier om kinderen en volwassenen. De geanalyseerde groepen waren goed vergelijkbaar. Geconcludeerd werd dat beide kuurlengten even effectief waren, zowel in het beïnvloeden van het klinisch beeld als in het eradiceren van de *B. pertussis* (OR 0,25, 95%-BI 0,03-2,51).⁸ Ook in de zevendaagse groep meldde een derde van de patiënten nog een bijwerking. Ook hier ging het dan meestal om voorbijgaande gastro-intestinale klachten. Voor geen van de gerapporteerde bijwerkingen waren er significante verschillen ten opzichte van de vierdaagse groep.

Hoe is het aantal besmettingen te verminderen?

Wij vonden één overzichtartikel over de effectiviteit van chemoprofylaxe met erytromycine bij mogelijke besmetting met contactpersonen. Uit deze review, die 14 publicaties uit de periode 1980-1996 beslaat, blijkt dat chemoprofylaxe met erytromycine hooguit een bescheiden effect heeft vergeleken met het beschermende effect van een adequate vaccinatie. Profylaxe bij andere contacten dan gezins- of vergelijkbare contacten bood geen enkel voordeel.¹⁶

In 1999 werden in gezinnen waar één van de gezinsleden kinkhoest had, in een dubbelblinde trial de contactpersonen (135 huishoudens met in totaal 310 contacten) gerandomiseerd naar 10 dagen behandeling met placebo of erytromycine (40 mg/kg per dag in 3 doses, maximaal 1 g per dag).¹⁰ Beide groepen waren na randomisatie goed vergelijkbaar. Er werd beoordeeld op een positieve kweekuitslag na behandeling. In de erytromycinegroep was de uitslag bij 6,6% positief tegen 20,3% in de placebogroep. De OR was 3,62 (95%-BI 1,13-11,57). Wanneer echter naar het totale vóórkomen van respiratoire symptomen werd gekeken, dan was er geen verschil tussen beide groepen. Ook de duur van de klachten verschilde niet in beide groepen. Afgemeten naar *klinische* verschijnselen was chemoprofylaxe in dit onderzoek dus niet effectief. Een belangrijk gegeven vormt in dit onderzoek echter het tijdstip waarop de behandeling begon: bijna twee weken na het optreden van de paroxysmale hoest bij de indexpatiënt. Op dat moment hadden de meeste besmettingen al plaatsgevonden en was er bij de contacten feitelijk sprake van vroegbehandeling en niet van profylaxe.

Conclusie

Antibiotica hebben alleen effect op het ziektebeloop van kinkhoest indien met de behandeling begonnen wordt in het catarrale stadium, wanneer de klinische verschijnselen meestal nog niet op kinkhoest wijzen. Bij antibiotische behandeling zijn macro-

liden de geneesmiddelen van eerste keuze. De nieuwere macroliden claritromycine en azitromycine zijn in effectiviteit vergelijkbaar met erytromycine, maar hebben een gunstiger bijwerkingenprofiel en groter gebruikersgemak. Zij winnen daarom terrein ten opzichte van het van oudsher voorgeschreven erytromycine. Voorschrijven van antibiotica aan gezinsleden van de kinkhoestpatiënt kan geïndiceerd zijn om het aantal secundaire besmettingen in te dammen, met name wanneer het om personen met een verhoogd risico gaat. Het nuttig effect van erytromycine als profylacticum is niet onomstotelijk bewezen, maar is wel aannemelijk. Het vroegtijdig beginnen met de profylaxe lijkt van belang. Van de genoemde nieuwere macroliden zijn onvoldoende onderzoeksgegevens bekend over profylactisch gebruik.

Literatuur

- 1 Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Episodegegevens uit de huisartspraktijk. Bussum: Coutinho, 1998.
- 2 Ong RSG, De Waal MWM. RHUH-LEO basisrapport IX: databestand 2000/2001. Leiden: LUMC Afdeling Huisartsgeneeskunde en Verpleeghuisgeneeskunde, 2002.
- 3 Vegelin AL, Van Vught AJ, Wolfs TFW, Kimpen JLL, Geelen SPM. Kinkhoest bij de jonge zuigeling. Ned Tijdschr Geneesk 1998;142:2657-60.
- 4 Van Loo I. Vaccin-driven evolution of *B. pertussis*. Change in population structure and strain fitness [Proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht, 2002.
- 5 Gezondheidsraad. Pertussis: a critical appraisal. Den Haag, 28 juni 2000. Publicatie nr 2000/14.
- 6 Burgmeijer RJF. Informatiebrochure voor professionals over extra vaccinatie tegen kinkhoest. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. April 2001. (<http://www.vaccinatie.minvws.nl>)
- 7 Tinnion ON, Hanlon M. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
- 8 Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, Miller B, Eastwood BJ. Seven days of erythromycin estolate is as effective as fourteen days for the treatment of *Bordetella pertussis* infections. Pediatrics 1997;100:65-71.
- 9 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.
- 10 Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, Eastwood BJ, De Serres G. A randomised, placebo-controlled trial of erythromycin estolate chemoprophylaxis for household contacts of children with culture-positive *Bordetella pertussis* infection. Pediatrics 1999;104:e42.
- 11 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(5):761-4.
- 12 Van Leusden HAIM, redactie. Diagnostisch Kompas 1999/2000. Amstelveen: Commissie Aanvullende Diagnostiek van het College voor Zorgverzekeringen, 1999.
- 13 Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziekten. Pertussis – Kinkhoest (A37) herzien 2000. (<http://www.infectieziekten.info/bestanden/protocolen/pertussis.pdf>)
- 14 Van der Zee A, Agterberg C, Peeters M, Mooi F, Schellekens J. A clinical validation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* polymerase chain reaction: comparison with culture and serology using samples from patients with suspected whooping cough from a highly immunized population. J Infect Dis 1996;174:89-96.
- 15 Bace A, Zrnic T, Begovac J, Kuzmanovic N, Culig J. Short-term treatment of pertussis with azithromycin in infants and young children. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999;18:296-8.
- 16 Dodhia H, Miller E. Review of the evidence for the use of erythromycin in the management of persons exposed to pertussis. Epidemiol Infect 1998;120:143-9.