

Empfehlungen zur Behandlung von Pertussis und Strategien zur Verhinderung von Ausbrüchen

Klara M. Posfay-Barbe¹⁾ und Ulrich Heininger^{2), 3)}

Behandlung des Keuchhustens

Antibiotische Behandlung

Die Schwierigkeiten bei der Behandlung eines Keuchhustens kommen daher, dass Antibiotika nur während des oft symptomarmen katarrhalen Stadiums wirksam sind. Treten erst die typischen Hustenanfälle auf, beeinflusst die antibiotische Behandlung die Krankheit selbst kaum mehr. Sie wird aber dennoch empfohlen, um die Übertragungswahrscheinlichkeit der Bakterien auf gefährdete Personen zu reduzieren und Keuchhustenausbrüche einzugrenzen¹⁾. Im Stadium decrementi wird die antibiotische Behandlung nicht mehr empfohlen, auch wenn der Patient noch hustet. Ohne antibiotische Behandlung wird die Dauer der Kontagiosität auf 21 Tage ab Hustenbeginn geschätzt, ausser beim Säugling, wo sie länger dauern kann. Durch die antibiotische Behandlung kann die Ansteckungsgefahr auf 5 Tage ab Behandlungsbeginn reduziert werden²⁾. Es kann gelegentlich unter speziellen Umständen (später, möglicher Kontakt mit einer gefährdeten Person oder im Spital) notwendig sein, am Ende der antibiotischen Behandlung die Eli-

minierung der Bakterien aus dem Nasensekret mittels negativer PCR zu belegen. Die antibiotische Behandlung wird in der *Table* zusammengefasst. Zu beachten ist, dass Clarithromycin in der Schweiz gemäss Swissmedic ab dem Alter von 6 Monaten zugelassen ist; das Bundesamt für Gesundheit (BAG) empfiehlt es jedoch im Zusammenhang mit Keuchhusten ab 1 Monat. Die Behandlungsdauer wurde ausführlich untersucht und in einer Metaanalyse durchgesehen³⁾. Aktuelle Empfehlungen ziehen Kurzbehandlungen mit Azithromycin während 5 Tagen vor, um Complianceprobleme und Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Es werden noch kürzer dauernde Behandlungen mit Azithromycin während 3 Tagen angewandt, jedoch ist die derzeit verfügbare Evidenz zur Wirksamkeit ungenügend, um diesen verkürzten Behandlungsmodus in offizielle Empfehlungen aufzunehmen⁴⁾.

Zu beachten ist, dass in den letzten Jahren immer wieder Makrolid-resistente *B. pertussis* beschrieben wurden. Ein epidemiologisches und bakteriologisches Monitoring wird in den nächsten Jahren deshalb wichtig sein⁵⁾.

Antibiotische Chemoprophylaxe

Die Chemoprophylaxe entspricht betreffend Antibiotikawahl und Applikationsdauer der antibiotischen Behandlung (*Tab.*). Sie wird für bestimmte asymptomatische Personen emp-

fohlen, die engen Kontakt mit einem Keuchhustenpatienten haben. Die Indikation hängt von Alter und Impfstatus ab⁶⁾. Fand der Kontakt mit einer Person mit Pertussissymptomen vor weniger als 21 Tagen statt, erhalten Säuglinge < 6 Monaten und Personen, die Kontakt zu einem Säugling < 6 Monaten haben, sowie Schwangere im 3. Trimenon eine Chemoprophylaxe – jeweils unabhängig von Alter und Impfstatus. Die Betroffenen sollten zudem bei Infektionszeichen im Verlaufe eines Monats nach dem Kontakt den Arzt aufsuchen. Die Chemoprophylaxe kann auch für exponierte Kinder älter als 6 Monate erwogen werden, wenn sie unvollständig geimpft sind. Für nichtimmune Beschäftigte im Gesundheitswesen und andere Betreuer, welche Kontakt mit Risikopersonen haben (Säuglinge < 6 Monate und Schwangere im 3. Trimenon), ist eine postexpositionelle Chemoprophylaxe ebenfalls sinnvoll.

Es ist zu beachten, dass aus der Höhe des Antikörperspiegels im Blut nicht auf Schutz vor Pertussis geschlossen werden kann. Eine Pertussis-Antikörperbestimmung bei exponierten Personen ist deshalb nicht zielführend!

Es kann sinnvoll sein, die Keuchhustenexposition für eine allfällige Nachholimpfung gegen Pertussis zu nutzen, wenn auch die postexpositionelle Impfung den Ausbruch der Krankheit nicht sicher verhindern kann.

Die Pertussisimpfung kann beim exponierten Säugling in kürzeren Abständen, mit ein- statt zweimonatigem Intervall zwischen den ersten drei Dosen, durchgeführt werden. Jugendliche und Erwachsene erhalten ihre Nachimpfung gemäss den neuen schweizerischen Empfehlungen⁷⁾. Erwachsene, die vor < 10 Jahren geimpft wurden (oder in den

- 1) Maladies infectieuses pédiatriques, Département de l'Enfant et de l'Adolescent, Hôpitaux Universitaires de Genève et Université de Genève
- 2) Universitäts-Kinderspital beider Basel
- 3) Universität Basel

Medikament	Alter	Dosierung	Max. Dosierung	Behandlungsdauer	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Azithromycin	Ab Geburt	10 mg/kg/d in 1 Dosis	500 mg/d	5 Tage	Allergische Reaktion, Lebertoxizität	Makrolidallergie
Clarithromycin	Ab 1. Lebensmonat	15 mg/kg/d in 2 Dosen	1g/d	7 Tage	Allergische Reaktion, Lebertoxizität	< 1 Lebensmonat; Makrolidallergie
Zweite Wahl						
Trimethoprim-Sulfamethoxazol	Ab 2. Lebensmonat	8 mg/kg/d (TMP) in 2 Dosen	340 mg/d (TMP)	14 Tage	Hautausschläge; beim Neugeborenen Kernikterus	< 2 Lebensmonate, Schwangerschaft, Stillen, Allergie auf eine Komponente

Table: Behandlung und antibiotische Prophylaxe des Keuchhustens

letzten 10 Jahren einen mikrobiologisch gesicherten Keuchhusten durchmachten), werden als immun betrachtet und benötigen deshalb keine Chemoprophylaxe, ausser in speziellen Fällen, z. B. einem aussergewöhnlichen Pertussisausbruch⁸⁾. Die Dauer des Impfschutzes ist nicht genau bekannt und individuell variabel, jedoch wurde eindeutig ein mit der Zeit nachlassender Impfschutz festgestellt, weshalb weitere Auffrischimpfungen eingeführt wurden. So wurde kürzlich nachgewiesen, dass das relative Risiko, 6 Jahre nach der 5. Pertussisimpfung fast neunmal grösser ist (95% Konfidenzintervall 6–13) als im 1. Jahr⁹⁾.

Ergänzende Behandlungen des Keuchhustens

Zusätzliche Behandlungen werden manchmal bei Keuchhusten erwogen, um die Symptome des konvulsiven Stadiums, insbesondere den hartnäckigen Husten zu lindern. Es handelt sich dabei um Kortikosteroide, Beta-2-mimetika, Antihistaminika oder Antagonisten des Leukotrienrezeptors. Eine Metaanalyse hat 2012 diese symptomatischen Therapien anhand einem Dutzend zwischen 1950 und 2012 durchgeführter Studien evaluiert¹⁰⁾. Keines dieser Medikamente vermindert den Husten oder verkürzt den Spitalaufenthalt. Ihre Anwendung wird deshalb zurzeit nicht empfohlen.

Wie können Pertussis-Ausbrüche verhindert bzw. bekämpft werden?

Eine Arbeitsgruppe von Experten unterschiedlicher Fachrichtungen (unter Beteiligung der Autoren dieses Beitrags) und Mitarbeiterinnen des Bundesamtes für Gesundheit (BAG) hat kürzlich Empfehlungen zum Schutz von Personen mit erhöhtem Komplikationsrisiko für Pertussis und zur Verhinderung von nosokomialen Pertussis-Ausbrüchen erarbeitet und publiziert⁶⁾. Diese Empfehlungen beziehen sich explizit auf die Hochrisikogruppe der Säuglinge im Alter von < 6 Monaten «in Gesundheits- und Kinderbetreuungseinrichtungen (Spitäler, Arztpraxen, Krippen, Tagesstätten, Tagesfamilien usw.)» und auf die Verhinderung bzw. Bekämpfung von Ausbrüchen in *Gesundheitseinrichtungen*. Viele Pädiater fragen sich, inwieweit diese Empfehlungen auch in *anderen Bereichen* ihrer Zuständigkeit (z. B. Arztpraxis, Kindergärten, Schulen usw.) Anwendung finden können. Wir präsentieren im Folgenden hierzu unsere Überlegungen, die spezifischen Details aus entspre-

chenden BAG-Empfehlungen^{6), 7), 11)} hingegen sollen hier nicht repetiert werden.

Ausbruchsverhinderung: Impfprophylaxe

Bordetella pertussis, der Erreger der Pertussis, wird ausschliesslich von Mensch zu Mensch übertragen. Deshalb ist die möglichst umfassende und zeitgerechte Immunisierung aller Personen gegen Pertussis im Rahmen der geltenden Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)-Empfehlungen die effizienteste und sinnvollste Massnahme zur Verhinderung von Pertussisausbrüchen, weil sie direkten wie auch indirekten Schutz (Herdenprotektion) verleiht. Es sei daran erinnert dass nicht nur alle Säuglinge (mit 2, 4 und 6 bzw. 2, 3 und 4 Monaten) und Kleinkinder (mit 15–24 Monaten und nochmals mit 4–7 Jahren) gegen Pertussis geimpft werden sollen, sondern dass nun auch *alle* Jugendlichen im Alter von 11–15 Jahren und *alle* Erwachsenen im Alter von 25–29 Jahren unabhängig von der Anzahl früherer Pertussis-Impfdosen jeweils eine weitere Pertussisimpfdosis (dTPa) erhalten sollen^{7), 11)}. Darüber hinaus ist Schwangeren (2. oder 3. Trimenon) und allen Personen altersunabhängig ebenfalls eine Pertussisimpfdosis empfohlen, wenn sie «regelmässig» im privaten oder beruflichen Umfeld Kontakt zu Säuglingen im Alter von < 6 Monaten haben. Die Definition des Begriffes «regelmässig» obliegt bewusst der Ärztin/dem Arzt und öffnet einen breiten individuellen Interpretations- und Beratungsspielraum, der im Interesse der Gesundheit der Bevölkerung zur individuellen Pertussis-Impfempfehlung genutzt werden sollte.

Es ist eine wichtige Aufgabe der Ärzteschaft, die bestehenden Impfempfehlungen möglichst konsequent umzusetzen, was erfahrungsgemäss gerade bei Jugendlichen und Erwachsenen (durchaus auch in der pädiatrischen Praxis!) ein hohes Mass an Bewusstsein und Aufklärungseinsatz erfordert.

In Gemeinschaftseinrichtungen sind Pertussis-Ausbrüche umso weniger wahrscheinlich, je höher die Durchimpfungsrate aller dortigen Personen einschliesslich des Personals (!) ist. Da gesetzliche Bestimmungen zur Pertussisimpfung zum Schutz der Gefährdeten fehlen oder zu kurz greifen, ist auch hier ein hoher Aufklärungs- und Beratungseinsatz der zuständigen ÄrztInnen erforderlich. Hierbei wird man bedauerlicherweise häufig mit schwer nachzuvollziehender Impfskepsis oder gar

unqualifizierter Ablehnung von empfohlenen Impfungen konfrontiert. Die Verantwortung für deren Folgen liegt dann bei den direkt Betroffenen und auch bei den Betreibern der jeweiligen Einrichtung.

Ist es Ihnen gelungen, sich selbst und Ihre Mitarbeitenden von den neuen EKIF-Empfehlungen gegen Pertussis zu überzeugen und zu impfen? Haben Sie in Ihrer Praxis eine Strategie entwickelt, systematisch allen Eltern und anderen engen Kontaktpersonen von Neugeborenen und jungen Säuglingen die dringliche Pertussisimpfung naheulegen bzw. zu verabreichen?

Der suboptimale Pertussisimpfschutz (bestenfalls ca. 85–90%, mit der Zeit nachlassend und daher Auffrischimpfungen erforderlich) darf kein Grund zur Zurückhaltung sein¹²⁾ – etwas Besseres als die verfügbaren azellulären Pertussis-Impfstoffe haben wir nicht.

Falldefinition: Was ist «Pertussis»?

Die von der Expertengruppe vorgeschlagene Falldefinition ist allgemein gehalten und geeignet, Pertussisverdachtsfälle zu erkennen. Verdacht auf Pertussis besteht nämlich immer dann, wenn *eines* der folgenden Kriterien vorliegt und nicht anderweitig erklärt werden kann:

- anhaltender Husten (mindestens 14 Tage) ohne Besserungstendenz
- Hustenanfälle
- Husten mit keuchendem Einatmen, Apnoen
- bei Säuglingen: Husten mit Atemnot, Zyanose und/oder Bradykardien

Es ist ratsam, bereits beim ersten Verdachtsfall den mikrobiologischen Erregernachweis anzustreben, da die klinische Diagnose «Pertussis» unzuverlässig ist¹³⁾. In der Frühphase der Krankheit (erste 2–3 Wochen) ist der direkte Erregernachweis aus dem Nasopharynx mittels PCR oder (allerdings kaum noch verfügbar) Anzucht der *Bordetella pertussis* Bakterien ratsam. Die Ergebnisse serologischer Untersuchungen sind schwierig zu interpretieren und die serologische Diagnostik deshalb eher für retrospektive Fragestellungen geeignet. Bei mehreren Verdachtsfällen in epidemiologischem Zusammenhang muss individuell entschieden werden, ob nach Vorliegen des ersten gesicherten Falles weitere Laboruntersuchungen indiziert sind oder nicht. Andere Spezies als *B. pertussis* (*B. parapertussis*, *B. holmesii*) führen selten zu Ausbrüchen.

Ausbruchsbekämpfung

Hier ist Fachkenntnis, gepaart mit ärztlichem Können und Geschick, gefragt. Die so beliebt gewordenen «Guidelines» oder «Standard Operating Procedures» sind hilfreich. Sie sollen und können aber den gesunden Menschenverstand bei der Einschätzung der Lage und Festlegung erforderlicher Massnahmen nicht ersetzen, sondern sollen ihn unterstützen.

Der Übergang von «Fallhäufung» zu «Ausbrüchen» ist fließend und das quantitative Ausmass wie auch die individuellen Gegebenheiten müssen deshalb über Intensität der geplanten Massnahmen entscheiden:

- Handelt es sich um einen Einzelfall von Pertussis einer Mutter auf der örtlichen Entbindungsstation? Hier ist Gefahr in Verzug und rasche Isolierungsmassnahmen wie auch der Einsatz von Antibiotikaprophylaxe bei den Exponierten (Face-to-face Kontakt) sind ratsam.
- Sind binnen weniger Tage 2 Fälle in einer Familie aufgetreten? Dies ist weniger kritisch, solange keine jungen Säuglinge exponiert oder betroffen sind. Die sofortige Antibiotikatherapie terminiert die Kontagiosität der Indexfälle binnen 5 Tagen.
- Sind in den letzten 2 Wochen mehrere Fälle in einem Kindergarten oder Schulhaus aufgetreten? Dies ist ein Ausbruch; er ist meldepflichtig und die sinnvollen Massnahmen (Informationspolitik, Isolationsmassnahmen bis hin zum vorübergehenden Schliessen der Einrichtung, Aufdecken und Schliessen von Impflücken bei allen Personen, Antibiotikaprophylaxe usw.) sind so rasch wie möglich von den Verantwortlichen (kantons- und ggf. schulärztlicher Dienst) in Abstimmung mit der Leitung der Einrichtung festzulegen.
- Haben Sie in den vergangenen Monaten eine Reihe Fälle von gesicherter Pertussis in Ihrer Praxis diagnostiziert und waren dies z. B. mehr als im ganzen Jahr davor? Auch wenn dies nicht unbedingt die Definition eines «Ausbruchs» (örtlich und zeitlich begrenzt gehäuftes Auftreten) erfüllt sind Sie dennoch gut beraten, diese Beobachtung als «Häufung von Krankheitsfällen» zu melden und so eine detaillierte Analyse der Situation durch den kantonsärztlichen Dienst zu ermöglichen.

Zum Schluss sei nochmals daran erinnert, dass die Impfprophylaxe die effizienteste Massnahme zur Verhinderung von Ausbrüchen ist. Deshalb sollte die während und kurz nach einer Krisensituation erfahrungsgemäss erhöhte Prophylaxe-Bereitschaft der zuvor impfskeptischen Personen genutzt werden, Pertussis-Impflücken zu schliessen.

Referenzen

- 1) AAP. Pertussis (whooping cough). In: Pickering LK BC, Kimberlin DW, Long SS, editor. Red Book: 2012 Report of the Committee on infectious diseases. 29th Edition ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012: 553–66.
- 2) Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/ Centers for Disease Control. 2005; 54: 1–16.
- 3) Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). Cochrane database of systematic reviews. 2007 (3): CD004404.
- 4) Bace A, Zrnic T, Begovac J, Kuzmanovic N, Culig J. Short-term treatment of pertussis with azithromycin in infants and young children. European journal of clinical microbiology & infectious diseases: official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 1999; 18 (4): 296–8.
- 5) Guillot S, Descours G, Gillet Y, Etienne J, Floret D, Guiso N. Macrolide-resistant Bordetella pertussis infection in newborn girl, France. Emerging infectious diseases. 2012; 18 (6): 966–8.
- 6) OFSP. Mesures de prévention et de contrôle des flambées de coqueluche dans les établissements de santé et les structures d'accueil collectif pour la protection des nourrissons de moins de 6 mois. Bull OFSP 2013; 13: 188–92.
- 7) OFSP. Adaptation des recommandations de vaccination contre la coqueluche: pour les adolescents, les nourrissons fréquentant une structure d'accueil collectif et les femmes enceintes. Bull OFSP 2013; 9: 118–23.
- 8) Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. The Pediatric infectious disease journal. 2005; 24 (5): S58–61.
- 9) Tartof SY, Lewis M, Kenyon C, White K, Osborn A, Liko J, et al. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. Pediatrics. 2013 Apr; 131 (4): e1047–52.
- 10) Bettiol S, Wang K, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. Cochrane database of systematic reviews 2012; 5: CD003257.
- 11) Bundesamt für Gesundheit und Eidgenössische Kommission für Impffragen. Optimierung der Auffrischimpfungen gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis (dT/dTpa) bei Erwachsenen. Bull BAG 2011; 51: 1161–171.
- 12) Heininger U, Cherry JD. Pertussis immunisation in adolescents and adults – Bordetella pertussis epidemiology should guide vaccination recommendations. Expert Opin Biol Ther 2006; 6: 685–697.
- 13) Wirsing von König CH, Rott H, Bogaerts H, Schmitt HJ. A serologic study of organisms possibly associated with pertussis-like coughing. Pediatr Infect Dis J 1998; 17: 645–649.

Korrespondenzadresse

PD Dr Klara M. Posfay-Barbe
Hôpital des Enfants (HUG)
6, rue Willy-Donzé
CH-1211 Genève 14
Klara.PosfayBarbe@hcuge.ch

Prof. Ulrich Heininger
Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB)
Spitalstrasse 33, Postfach
CH-4031 Basel
ulrich.heininger@ukbb.ch

Interessenkonflikte: Dr Heininger ist Mitglied von «Global Pertussis Initiative», unterstützt durch Sanofi Pasteur USA. Dr Posfay Barbe hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag.