

Pertussis – eine Kinderkrankheit wird erwachsen

Weder eine Pertussis-Impfung noch eine Erkrankung in der Kindheit schützen für immer vor Keuchhusten. Moderne Impfstrategien berücksichtigen diesen Umstand und lassen eine Fortführung des Pertussis-Impfschutzes durch Auffrischimpfungen in die Adoleszenz und ins Erwachsenenalter sinnvoll erscheinen.

ULRICH HEININGER

Pertussis ist trotz wirksamer Impfstoffe eine weltweit endemisch auftretende Infektionskrankheit. Auch wenn sich der Altersgipfel der diagnostizierten Krankheitsfälle in der Schweiz im frühen Kindesalter befindet, so werden doch in jüngerer Zeit zunehmend Fälle bei Jugendlichen und Erwachsenen diagnostiziert. Der fehlende Langzeitschutz nach einer Pertussis-Impfung wie auch nach einer Erkrankung in der Kindheit und die unzureichende Populationsimmunität sind dafür verantwortlich.

Erregereigenschaften

Pertussis (Keuchhusten) ist eine akute Infektionskrankheit, die durch das gramnegative Stäbchenbakterium *Bordetella pertussis* hervorgerufen wird. Die Bakterien werden durch Tröpfchen von Mensch zu Mensch übertragen, welcher der einzige natürliche Wirt der Erreger ist. Deshalb ist Pertussis theoretisch durch Impfungen eliminierbar.

Epidemiologie

Pertussis tritt weltweit endemisch ohne regelmässige Saisonalität auf und führt sporadisch zu regional begrenzten und zirka alle 3 bis 10 Jahre zu landesweiten Epidemien. Während früher die meisten Fälle bei Säuglingen, Kleinkindern und Schulkindern diagnostiziert wurden, werden seit einiger Zeit zunehmend Krankheitsfälle bei Jugendlichen und Erwachsenen beobachtet (1). Erwachsene mit *Bordetella-pertussis*-Infektion sind zudem oftmals Überträger von Pertussis auf ungeschützte beziehungsweise unzureichend geschützte Säuglinge und andere gefährdete Personen in ihrer näheren Umgebung (2).

In der Schweiz wird die Häufigkeit der Pertussis seit vielen Jahren im Rahmen des Sentinella-Systems erfasst (3). Dabei errechnen sich jährliche Inzidenzen von zirka 60 bis 370 Krankheitsfällen pro 100000 Einwohner, welche deutlich höher sind als in den übrigen europäischen Ländern (4). Dies liegt in erster Linie an der Struktur des Sentinella-Erfassungssystems, welches durch kostenlose Diagnostik (PCR) einen Anreiz zur Durchführung eines Erregernachweises bietet und systembedingt auch das diagnostische Augenmerk auf Pertussis lenkt. Insofern kommen die vergleichsweise hohen Inzidenzschätzungen in der Schweiz vermutlich der wahren Inzidenz näher als in anderen Ländern, welche diese wegen Untererfassung stark unterschätzen. Dies zeigen auch die Inzidenzen aus prospektiven Erhebungen, welche in der Grössenordnung von 69 bis 1500 Fällen pro 100000 Einwohner liegen (2).

Merksätze

- In den ersten beiden Krankheitswochen besteht die höchste Ansteckungsfähigkeit.
- Neben dem typischen Verlauf gibt es vor allem bei Erwachsenen häufig mitigierte Krankheitsverläufe, die klinisch ohne Erregediagnostik nicht als Pertussis erkannt werden.
- Jeder Husten, der länger als 14 Tage andauert, sollte differenzialdiagnostisch an Pertussis denken lassen und eine mikrobiologische Diagnostik nach sich ziehen.
- Die antibiotische Therapie bei Pertussis ist in jedem Fall empfehlenswert, da sie die Ansteckungsfähigkeit des Patienten binnen zirka 5 Tagen beendet.
- Die Verträglichkeit der azellulären Pertussiskomponente (als Tdpa-Kombinationsimpfung) führt im Vergleich zur alleinigen dTTe-Impfung bei Erwachsenen zu keiner Zunahme der Häufigkeit von Nebenwirkungen.
- Die Wirksamkeit der einmaligen Pertussis-Impfung bei Erwachsenen ist gleich gut wie nach kompletter Grundimmunisierung im Säuglingsalter.

Tabelle 1: Komplikationen der Pertussis bei Erwachsenen

- Schlafstörungen*
- Harninkontinenz*
- Pneumonie
- Erbrechen* und Gewichtsverlust
- Rippenfrakturen*
- Leistenhernien*
- Konjunktivalblutung*
- Enzephalopathie

* in unmittelbarem Zusammenhang mit Hustenanfällen

Seit Beginn der Pertussisüberwachung durch das Sentinella-System im Jahr 1991 trat die letzte grosse Epidemie 1994/95 auf. Eine aktuelle Analyse der Sentinella-Daten ist derzeit in Bearbeitung.

Krankheitsbild

Die Inkubationszeit der Pertussis beträgt zirka 7 bis 14 Tage. Sie beginnt bei Erwachsenen wie bei Kindern mit einem 1 bis 2 Wochen dauernden Prodromalstadium (Stadium catarrhale), gekennzeichnet durch Rhinitis und unspezifischen Husten, wohingegen die Körpertemperatur allenfalls gering erhöht ist. Im anschliessenden Stadium convulsivum treten die typischen Hustenattacken auf, die durch Nahrungsaufnahme, physische Anstrengung, Spateldruck auf die Zunge und Aufregung provoziert werden können. Im Intervall sind die Patienten dagegen meist beschwerdefrei. Das typische Blutbild mit Leukozytose durch Lymphozytose findet sich vor allem bei ungeimpften Säuglingen und Kleinkindern, bei Jugendlichen und Erwachsenen hingegen fehlen meist Entzündungszeichen im Blut.

Der starke, willkürlich nicht unterdrückbare Stakkatohusten tritt oft auch nachts mit ziehender Inspiration, Schleimerbrechen und Hustenreprise in Erscheinung. Die Dauer des Stadium convulsivum ist höchst variabel und dauert von wenigen Tagen bis zu mehreren Monaten.

«Der Arzt, der bei jedem heftigen Reizhusten eines Erwachsenen die Möglichkeit der Pertussis erwägt, wird diese Krankheit auch in ihren weniger ausgesprochenen Formen kennenlernen», dieses Zitat eines Internisten aus dem Jahr 1921 (!) hat auch heute noch Gültigkeit (5).

Im folgenden Zeitraum (Stadium decrementi) von Tagen bis Wochen werden die Hustenanfälle seltener, weniger ausgeprägt und sistieren schliesslich ganz. Zahlreiche andere Mikroorganismen, wie zum Beispiel Adenoviren oder Mycoplasma pneumoniae, können die typischen Symptome der Pertussis imitieren (6).

Bekannte Komplikationen der Pertussis im Erwachsenenalter sind in *Tabelle 1* angeführt.

Diagnose

Die klinische Diagnose einer Pertussis bei Erwachsenen ist meist unzuverlässig. Methode der Wahl ist heute deshalb der spezifische DNA-Nachweis durch PCR (Polymerase-Kettenreaktion) aus einem Nasopharyngealabstrich oder -sekret, wel-

cher wesentlich sensibler ist als die früher übliche kulturelle Erregeranzucht. Alternativ kann ein serologischer Antikörpernachweis (insbesondere gegen das Pertussistoxin) im ELISA versucht werden. Die verschiedenen verfügbaren Tests sind leider nicht standardisiert, jedoch sind stark erhöhte Antikörperwerte verdächtig auf eine akute Pertussis.

Therapie

Ein wirksames Antibiotikum, vorzugsweise ein Makrolid, sollte bei klinischem Verdacht so früh wie möglich verabreicht werden. Bewährt hat sich bei Kindern Clarithromycin (2 x 7,5 mg/kgKG/Tag bzw. ab 12 Jahren: 2 x 250 mg/Tag über 14 Tage), bei Jugendlichen und Erwachsenen auch Azithromycin (500 mg am Tag 1, 250 mg an den Tagen 2–5).

Chemoprophylaxe

Erkrankte sollten für mindestens 5 (bis 7) Tage nach Beginn der Antibiotikatherapie isoliert werden. Ohne Therapie kann die Ansteckungsfähigkeit bis zu 4 Wochen betragen. Erwachsene, welche Kontakt zu einem Patienten mit Pertussis hatten, können mittels Chemoprophylaxe mit einem Makrolid geschützt werden. Diese sollte innerhalb der ersten Tage nach Exposition erfolgen, vorzugsweise mit Azithromycin über 5 Tage (500 mg an Tag 1, 250 mg an den Tagen 2 bis 5) (7).

Impfung

Die seit den Neunzigerjahren des 20. Jahrhunderts verfügbaren azellulären Pertussis-Impfstoffe (Pa) besitzen eine gute Verträglichkeit, Immunogenität und Wirksamkeit, sowohl im Kindesalter als auch bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die derzeit in der Schweiz erhältlichen Pertussis-Impfstoffe und ihre Zusammensetzung sind in *Tabelle 2* dargestellt. Pertussis-Einzelimpfstoffe gibt es nicht.

Verträglichkeit der Pertussis-Impfung bei Erwachsenen

Die Verträglichkeit azellulärer Pertussis-Kombinationsimpfstoffe bei Erwachsenen ist in zahlreichen Studien ausreichend belegt (8). Zudem haben sich Diphtherie/Tetanus/Pertussis-Kombinationsimpfstoffe (Tdpa) in mittlerweile millionenfacher weltweiter Anwendung als nebenwirkungsarm erwiesen. Somit sind in der praktischen Anwendung die Studienergebnisse bestätigt, nach denen sich das Spektrum von Nebenwirkungen (bzw. «unerwünschten Ereignissen», die ja nicht in jedem Einzelfall zwangsläufig der vorausgegangenen Impfung kausal zugeordnet werden können) von Kombinationsimpfstoffen mit Pertussiskomponente (Tdpa) nicht signifikant von dem alleiniger Diphtherie/Tetanus-Kombinationsimpfstoffe (diTe) unterschied. Typische Erscheinungen an der Impfstelle, wie zum Beispiel Rötung, Schwellung, Überwärmung oder Schmerzen, treten meist innerhalb der ersten 1 bis 3 Tage nach der Impfung auf und sind in aller Regel von kurzer Dauer und leicht zu ertragen. Stärkere Reaktionen (> 5 cm im Durchmesser) beziehungsweise Schmerzen, welche mit Alltagstätigkeiten interferieren, kommen bei weniger als 1 Prozent der geimpften Erwachsenen

Tabelle 2: Verfügbare Pertussis-Impfstoffe in der Schweiz und deren Zusammensetzung

Hersteller	Handelsname	Altersempfehlung	PT (ug)	FHA (ug)	Pertaktin (ug)	Andere Impfantigene*
Sanofi Pasteur MSD	Pentavac®	2 Mo bis 4 Jahre ^{1,2}	25	25	–	D, T, Hib, IPV
GlaxoSmithKline	Infanrix® (diverse Kombinationen)	2 Mo bis 4 Jahre (DTPa-IPV-HBV-Hib) bzw. bis 7 Jahre (DTPa-IPV) ^{1,2}	25	25	8	D, T, Hib, IPV, HBV
GlaxoSmithKline	Boostrix®, (Boostrix-IPV®)	ab 8 Jahren ¹ ab 4 Jahren ²	8	8	2,5	d, T (IPV)

1 durch die Eidgenössische Kommission für Impffragen (EKIF)

2 Zulassung durch swissmedic

* D = Diphtherietoxoid für Kinder (bis 7 Jahre); d = reduziertes Diphtherietoxoid (ab 8 Jahren); T = Tetanustoxoid; Hib = Haemophilus influenzae Typ B; IPV= inaktivierte Poliomyelitis-Vakzine; HBV= Hepatitis-B-Virus

vor. Selbst eine bislang vor allem bei älteren Kindern und Jugendlichen gelegentlich beobachtete gelenkübergreifende Schwellung im Bereich der Impfstelle nach 1 bis 3 Tagen (auch als «whole limb swelling» bezeichnet) ist selbstlimitierend und von kurzer Dauer.

Auch bei Erwachsenen kann es manchmal (ca. 5%) im zeitlichen Zusammenhang zu Pertussis-Kombinationsimpfungen zu kurzzeitigem Fieber kommen. Es ist in diesen Situationen jedoch wichtig, nach anderen Fieberquellen zu suchen, ehe man einen ursächlichen Zusammenhang zur Impfung postuliert.

Zeitpunkt der Pertussis-Impfung bei Erwachsenen

Unabhängig von der Anzahl früherer Pertussis-Impfungen genügt bei Erwachsenen immer eine Einzelimpfdosis (Tdpa- bzw. Tdpa-IPV-Impfstoff). Diese kann, ohne den ansonsten üblichen zeitlichen Abstand von 10 Jahren zwischen 2 Diphtherie/Tetanus-(diTe-)Impfungen einzuhalten, bei gegebener Indikation sehr bald nach einer vorausgegangenen diTe-Impfung erfolgen:

- Eine Studie bei Jugendlichen in Kanada zeigte, dass mögliche Impfnebenwirkungen, insbesondere Lokalreaktionen, bei einem relativ kurzen Intervall (18–30 Monate) zwischen der letzten diTe-Impfung und einer nachfolgenden Tdpa-Impfung nicht signifikant häufiger auftraten als nach einem längeren Intervall von bis zu 10 Jahren und länger (9).
- Eine Studie der betriebsärztlichen Dienststelle der Universität Mainz ergab, dass die Verträglichkeit einer Tdap-Impfung bei medizinischem Personal unabhängig davon war, ob die letzte diTe-Impfung 4 Wochen bis 4 Jahre, 5 bis 9 Jahre oder 10 Jahre und länger zurücklag (10).
- In einer französischen Untersuchung erhielten 251 Erwachsene eine Dosis diTe-IPV-Impfstoff und 249 Placebo. Jeweils einen Monat später folgte eine Dosis Tdap-IPV-Impfstoff. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit des Pertussis-Komponentenimpfstoffs in den

beiden Gruppen, das heisst, die kurze Zeit vorausgegangene Gabe von Diphtherie- und Tetanus-Toxoid führte nach erneuter Gabe 4 Wochen später zu keinem Verträglichkeitsproblem (11).

Wirksamkeit der Pertussis-Impfung

In den Neunzigerjahren bei Säuglingen durchgeführte Studien zur Bestimmung der Wirksamkeit neuer azellulärer Pertussisvakzinen führten zu folgenden Erkenntnissen (12):

- Azelluläre Pertussisvakzinen besitzen gegenüber typischen Erkrankungen eine deutlich bessere Wirksamkeit (ca. 85%) als gegenüber weniger typischen und kürzer dauernden Erkrankungen (ca. 50–75%).
- Bisherige Langzeitbeobachtungen sprechen für eine anhaltende Schutzdauer von mindestens 6 Jahren nach 3 bis 4 Impfungen in den ersten beiden Lebensjahren, die Schutzdauer nach der 5. Dosis im Alter von 4 bis 7 Jahren ist nicht bekannt.

Die bis heute einzige Wirksamkeitsstudie für eine Pertussis-Impfung bei Erwachsenen wurde in den USA durchgeführt und umfasste Jugendliche und Erwachsene im Alter von 15 bis 65 Jahren (13). Die Studienteilnehmer erhielten doppelblind-randomisiert je eine Dosis einer azellulären Pertussisvakzine beziehungsweise eines Hepatitis-A-Impfstoffs. Die Nachbeobachtung über zwei Jahre diente der Erfassung von Husten, welche mikrobiologisch auf das Vorliegen einer B.pertussis-Infektion abgeklärt wurden. Bei den 2784 Studienteilnehmern konnten somit 3171 Hustenepisoden erfasst werden, von denen jedoch nur ein geringer Anteil die Studiendefinition für Pertussis erfüllte. Die meisten Pertussisfälle (3,7 pro 1000 Personen-Beobachtungsjahre) traten bei den nicht gegen Pertussis geimpften Studienteilnehmern auf. In der Pertussisgruppe waren es dagegen nur 0,4/1000, sodass sich eine Wirksamkeit der Impfung von 92 Prozent (95%-Konfidenzintervall: 32–99%) ergab.

Pertussis-Impfstrategien bei Erwachsenen

Diverse Strategien, Erwachsenen einen Impfschutz gegen Pertussis zukommen zu lassen, befinden sich derzeit auch in der Schweiz in Diskussion. Dieser Diskussion liegen folgende oben ausgeführten Beobachtungen zugrunde:

- Pertussis ist keine ausschliessliche «Kinderkrankheit». Sie ist «erwachsen geworden» und kann in jedem Lebensalter auftreten.
- Erwachsene mit Bordetella-pertussis-Infektion sind oftmals Überträger von Pertussis auf gefährdete Kontaktpersonen (z. B. junge Säuglinge).
- Azelluläre Pertussis-Impfstoffe für Erwachsene sind verfügbar, gut verträglich und wirksam.
- Die Pertussis-Impfung kann ohne zusätzliche Impftermine und ohne zusätzliche Injektionen anstelle der diTe-Auffrischimpfung verwendet werden.

Grundsätzlich bieten sich 2 Möglichkeiten für die Erweiterung des Pertussis-Impfschutzes ins Erwachsenenalter:

1. Allgemein empfohlen («Basisimpfung» oder «ergänzende Impfung»)

Eine zunächst einmalige Impfung (als Tdpa- bzw. Tdpa-IPV-Kombinationsimpfung) bei der nächsten fälligen diTe-Impfung; über die Notwendigkeit und das Intervall allfälliger weiterer Auffrischimpfungen müssen noch entsprechende Studienergebnisse abgewartet werden. Eine Kosten-Nutzen-Evaluation wäre hilfreich.

2. Indikationsimpfung («Risikogruppen-Impfung»)

Diese im angloamerikanischen auch als «Cocoon-Strategie» bezeichnete Vorgehensweise könnte zum Beispiel folgende Risikogruppen umfassen:

- Frauen mit Kinderwunsch: kann die Impfung nicht vor der Konzeption erfolgen, so sollte sie bevorzugt in den ersten Tagen nach der Geburt des Kindes nachgeholt werden.
- Bei anstehender Geburt für enge Haushaltkontaktpersonen (Eltern) und zukünftige mögliche Betreuer des jungen Säuglings (z. B. Tagesmütter, Babysitter, ggf. Grosseltern); die Impfung sollte spätestens 4 Wochen vor Geburt des Kindes erfolgen.
- Medizinisches Personal, insbesondere (aber nicht ausschliesslich) in Einrichtungen der Pädiatrie, der Schwangerebetreuung und der Geburtshilfe.
- Personal in Gemeinschaftseinrichtungen (z. B. Kindergärten, Schulen) und Kinderheimen.

Die Erfahrungen aus Frankreich und Deutschland, wo derartige Risikogruppen-basierte Impfstrategien vor einigen Jahren implementiert wurden, haben jedoch gezeigt, dass diese im Alltag schwierig umzusetzen sind. Man hat dort deshalb, wie auch in Österreich, Kanada, Luxemburg und den USA, kürzlich den konsequenten Schritt hin zu einer allgemeinen Impfempfehlung für Erwachsene vollzogen. Den Erfolg dieser Impfprogramme zu messen wird Aufgabe zukünftiger Studien und der kontinuierlichen Fortführung der Pertussis-Surveillance sein. ■

*Prof. Dr. med. Ulrich Heininger
Universitäts-Kinderspital beider Basel
Universitäts-Kinderklinik und Poliklinik
Postfach, 4005 Basel
E-Mail: Ulrich.Heininger@ukbb.ch*

Interessenlage: Der Autor ist Mitglied der internationalen Expertengremien «Global Pertussis Initiative» und «COPE» (Consensus on Pertussis in Europe) mit produktunabhängiger Unterstützung der Firmen Sanofi Pasteur MSD, Frankreich, bzw. GlaxoSmithKline, Belgien.

Literatur

1. Heininger U: Epidemiologie. In: Heininger U (Hrsg): Pertussis bei Jugendlichen und Erwachsenen. Thieme Verlag, Stuttgart, 24–34, 2003.
2. Heininger U: Pertussis immunisation in adolescents and adults. Adv Exp Med Biol 2008; 609: 72–97.
3. Matter HC, Schmidt-Schlöpfer G, Zimmermann H und die Sentinella-Arbeitsgemeinschaft: Erfassung einer Keuchhustenerpidemie 1994/95 in der Schweiz durch das Sentinella-Meldesystem. Schweiz Med Wochenschr 1996; 126: 1423–1431.
4. Tozzi AE, Pandolfi E, Celentano LP, Massari M, Salmaso S, Ciofi degli Atti ML, EUVAC-NET Study Group: Comparison of pertussis surveillance systems in Europe. Vaccine 2007; 25: 291–297.
5. Schwenkenbecher A: Keuchhusten bei Erwachsenen. Med Klinik 1921; 17: 1447–1448.
6. 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.
7. Cramer S, Heininger U: Successful control of a pertussis outbreak in a university children's hospital. Int J Infect Dis 2008; 12: e85–87.
8. 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.
9. Halperin SA, Sweet L, Baxendale D, Neatby A, Rykers P, Smith B, Zelman M, Maus D, Lavigne P, Decker MD: How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? Pediatr Infect Dis J 2006; 25: 195–200.
10. Spielmann M, du Pre J, Schaaff F, Viertel A, Jansen B, Zepp F: Pertussis-Impfung bei Erwachsenen mit Kombinationsimpfstoffen an einem Universitätsklinikum. 1. Nationale Impfkongress, Mainz, 5.–7.3.2009, Abstract PS 33.
11. Beytout J, Launay O, Guiso N, Fiquet A, Baudin M, Richard P, Baptiste C, Soubeyrand B: Safety of Tdap-IPV given 1 month after Td-IPV booster in healthy young adults: A placebo-controlled trial. Hum Vaccin 2009; 5: 315–321.
12. Cherry JD, Heininger U: Pertussis and other Bordetella infections. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Hrsg). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. WB Saunders, Philadelphia, 1683–1706, 2009.
13. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, Greenberg DP, Keitel W, Barenkamp S, Bernstein DI, Edelman R, Edwards K, APERT Study Group: Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. N Engl J Med 2005; 353: 1555–1563.