

Algemeen medische informatie

Aandoeningen van de farynx: kinkhoest

Dit is de tweede aflevering in de reeks over aandoeningen van de farynx. In de eerste (Ned Tijdschr Tandheelkd 1997; 104: 320-321, augustus) kwam difterie aan bod waarvan de incidentie gedurende de jaren negentig in de voormalige Oostbloklanden tot epidemische proporties uitgroeide, na decennia van succesvolle bestrijding. Gelukkig kon gemeld worden dat Nederland en andere West-Europese landen gevrijwaard lijken te blijven. Dat geldt helaas niet voor kinkhoest; sinds vorig jaar kent Nederland een ware epidemie en zijn de incidenties hier hoger dan in enig nabijgelegen land. Weliswaar zijn complicaties en letaliteit niet zo hoog als bij difterie maar er is alles aan gelegen om deze epidemie in te dammen. Immers, bij hoge incidenties kan het aantal gevallen van invalidering en sterfte toch aanmerkelijk zijn, zoals het voorbeeld van de griep ons leert.

De ziekte in historisch perspectief

Dat het beloop van kinkhoest tegenwoordig meestal resulteert in volledig herstel komt voor een groot deel op het conto van de moderne geneeskunde. Vooral antibiotica, maar soms ook serumtherapie, zorgen ervoor dat de schade beperkt blijft. Dat lag heel anders in het begin van onze eeuw, toen nog vrijwel ieder kind de ziekte kreeg en de medische hulpmiddelen beperkt waren. Het beeld wordt treffend beschreven door de bekende hygiënist Saltet in het eerste echte Nederlandse leerboek over algemene hygiëne en epidemiologie 'Gezondheidsleer' (1913).¹

Hij komt hier aan het woord om de ziekte in zijn ongebreidelde vorm te tonen. 'De karakteristieke blafhoest is op een afstand te hooren en duurt een onbepaald aantal weken. Behalve bloedingen uit de neus, de ooren, in de huid en conjunctiva, enz., tijdens den aanval, bedreigen vooral complicaties van de zijde van het ademhalingsorgaan het leven der kinkhoestlijders. Capillaire bronchitis en lobulaire pneumonie zijn in 9 van de 10 ongunstig verlopende gevallen de oorzaken van den dood' (en het is juist daar waar we nu kunnen ingrijpen, PB). 'De sterfte aan kinkhoest schijnt niet te verminderen. Per jaar bedraagt het aantal sterfgevallen in Nederland ± 1000-1400 in de laatste jaren, meestal een weinig minder dan het aan mazen gestorven aantal personen, meer dan het dubbele van de sterfgevallen aan buiktyphus' (een ziekte die immers dankzij de hygiënisten aan de bron werd aangepakt: betrouwbaar drinkwater en melkcontrole; een halve eeuw eerder was de sterfte aan tyfus nog enorm, PB).

In 1919 meldt Saltet ± 800-1200 sterfgevallen per jaar.¹ Nog altijd sterven er sporadisch West-Europese patiënten, maar de combinatie van een sterk gedaalde incidentie met een nagevoel tot nul gereduceerde letaliteit maakt dat kinkhoest ons geen grote angst meer inboezemt. De door Saltet genoemde sterftcijfers laten echter zien dat kinkhoest jaarlijks indertijd meer slachtoffers eiste dan AIDS in onze tijd! De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) schat de mondiale sterfte door kinkhoest op een half miljoen per jaar, meest (zeer) jonge kinderen.²

Meer over het ziektebeeld

De Utrechtse hoogleraar besmettingsleer Winkler beschrijft de kinkhoest van onze tijd, gevallen die optreden in een grotendeels gevaccineerde bevolking en waarvan de complicaties meestal effectief bestreden worden.³ De ziekte begint specifiek; meestal denkt men aan een gewone verkoudheid. Dit zogenoemde catarrale stadium duurt een paar weken, na een incubatietijd van 1 à 2 weken; er is een hardnekkige droge (niet-productieve) hoest. Dan volgt het paroxysmale stadium, dat eveneens een paar weken duurt. Aanvalsgewijs treden heftige hoestbuien op variërend in aantal van enkele tot zo'n 20 per etmaal, vooral 's nachts. Men spreekt van blafhoest; het geluid heeft een metallisch karakter. Aan deze klank ontleent kinkhoest zijn onomatopöïsche naam (vgl: whooping cough, Keuchhusten, coquelûche). Een reeks hoeststoten wordt gevolgd door een lange gierende inademing, 'halen' genoemd; er is sprake van inspiratoire stridor. De reconvalescentiefase varieert van een paar tot enkele weken, het totale beloop kan maanden beslaan.

De hoestaanvallen veroorzaken grote drukschommelingen die kunnen leiden tot bloedingen in huid en oogbindvliezen (conjunctiva), in het neusslijmvlies en soms zelfs in de hersenen; ook hernia kan erdoor uitgelokt worden. Verder kunnen stuipen optreden en kan de patiënt comateus worden.

Verwekker

Klinisch manifeste kinkhoest wordt meestal veroorzaakt door de bacterie *Bordetella pertussis* en soms door *Bordetella parapertussis*.³ Serumonderzoek leert dat de incidentie voor beide bacteriën ongeveer gelijk is, maar de laatste veroorzaakt relatief vaak ongediagnosticeerde gevallen. Beide kennen een 'ruwe' en een 'gladde' vorm; alleen de laatste is virulent en vormt de basis van het vaccin. De bacterie produceert toxine dat het epitheel van keel en ademhalingswegen aantast. In de eerste 3-4 weken van de aandoening zijn antibiotica waarschijnlijk zinvol; erytromycine is het middel van eerste keuze.⁴ Vroeger werd de Gram-negatieve staafvormige bacterie *Haemophilus pertussis* genoemd en er is dan ook sterke verwantschap met de *Haemophilus influenzae*. Tegen laatstgenoemde bacterie wordt inmiddels ook gevaccineerd.⁵

Diagnose

De klinische diagnose berust op de uitputtende hoestparoxysmen, waarbij het kind eerst rood en daarna blauwig (cyanotisch) in het gelaat wordt.³ De temperatuur is vaak niet erg verhoogd. In het laboratorium ziet men een nauwelijks verhoogde bloedbezinking en een reeds in het catarrale stadium aanmerkelijke leukocytose, tot wel 60.000 cellen/mm³ (normaal ± 6.000), voor een groot deel door proliferatie van lymfocyten.

De klassieke bacteriologie ging uit van het aanhoesten van een agarplaat met bloedcomponenten, die vervolgens geïncubeerd wordt. Doch dit geeft ook bij een flink gekoloniseerde keel niet altijd resultaat. Tegenwoordig wordt een kweek afge-

nomen door middel van een retrofaryngeale tampon. Vanaf het begin van de catarrale fase daalt het aantal positieve isolaties van *B. pertussis* van 70-95% drastisch tot vrijwel nul op het eind van het paroxysmale stadium. De kinderen zijn dus het meest besmettelijk in de periode van de specifieke verschijnselen. Dit betekent voor aërogene infecties als kinkhoest een effectieve verspreiding, omdat deze geschiedt door actieve kinderen die nog niet geïsoleerd in een ziekenkamer verblijven.

Immunologie en vaccinatie

In de eerste helft van de eeuw bleek op een leeftijd van 16 jaar ten minste 90% van de kinderen kinkhoest te hebben gehad; voor mazelen was dit zelfs op achtjarige leeftijd al het geval.³ De gevormde antistoffen (immunoglobuline klasse G) zijn vooral antibacterieel en, anders dan het difterievaccin, nauwelijks tegen het toxine gericht.² Moeders dragen de antistoffen niet over, waardoor ook heel jonge kinderen de ziekte kunnen krijgen; bovendien komen de ernstigste (zelfs dodelijke) gevallen voornamelijk onder zuigelingen voor.

In het Rijksvaccinatieprogramma wordt het kinkhoestvaccin, gecombineerd met die tegen difterie, tetanus en polio (DKTP), verstrekt op de leeftijd van 3, 4, 5 en ± 13 maanden. Voor de andere drie (DTP) zijn er boosters op de leeftijd van 4 en 9 jaar, maar voor kinkhoest niet (vanuit een afweging van bijwerkingen versus het milde verloop boven de peuterleeftijd).^{2,4} De injectie wordt diep intramusculair gegeven; bijwerkingen zijn dan relatief zeldzaam. Een ent-reactie op de kinkhoestcomponent kan zijn koorts; zeldzamer is urenlang gillen en heel soms treedt shock en bewustzijnsverlies op. Het kan nodig zijn voor de volgende vaccinaties over te gaan op DTP. Overigens worden nogal eens zaken aan het kinkhoestvaccin toegeschreven die geen bijwerking ervan zijn.⁴

Het vaccin is een 'whole cell vaccine' (WCV) op basis van gedode bacteriën.² Zo'n niet-scherp gedefinieerd vaccin slaat vele toestelen van het immuniteitsregister aan en blijkt in de praktijk relatief veel bijwerkingen te vertonen. Maar daar staat tegenover dat het waarschijnlijk ook werkt als 'adjuvans' ('versterker') voor de andere drie componenten van het DKTP. In een poging om de bijwerkingen te omzeilen is men overgegaan tot het ontwikkelen van 'a-cellular vaccines' (ACV). Deze bevatten een aantal componenten van de antigenen aan de buitenkant van de bacterie, zoals adhesine, en ten minste altijd het (ontgifte) pertussis-toxine. In onder andere Japan, waar al sinds 1981 een ACV gebruikt wordt, blijkt dat voldoende antistoffen gevormd worden als respons op dit vaccin.²

Er kleven echter ook nadelen aan de ACVs. Naast de mogelijkheid dat de veronderstelde adjuvans-werking op DTP verloren kan gaan, zou kolonisatie door de kinkhoestbacterie wellicht niet of minder gehinderd worden (met gevolgen voor de 'herd immunity', vooral van jonge zuigelingen) en ook zou een verschuiving kunnen optreden in de kinkhoestbacteriestammen. Bijvoorbeeld andere (sub)typen van *B. pertussis* zouden kunnen gaan prevaleren maar ook kan een verschuiving ontstaan ten gunste van *B. parapertussis*, die naast veel lichte gevallen af en toe zeer heftige infecties veroorzaakt.⁴

Een tijd lang heeft men gedacht dat het vijfde zuigelingen-vaccin - het sinds 1993 aan het programma toegevoegde vaccin tegen *Haemophilus influenzae* type b (Hib) - een probleem zou kunnen vormen. Deze bacterie is de verwerker van de meeste meningitiden in de eerste vijf levensjaren en bovendien van de meeste epiglottitis-gevallen.⁵ Het is een modern vaccin, waarin een antigeen uit het kapselpolysaccharide van *H. influenzae* type b is gekoppeld aan, bijvoorbeeld, tetanus- of difterietoxoid. In de jaren tachtig is interactie beschreven met het kinkhoestvaccin.⁶ De bereikte antistoftiters tegen kinkhoest

zouden gemiddeld tientallen procenten lager kunnen zijn en voor een deel van de gevaccineerden onder de beschermingsdrempel. Onderzoek bij het RIVM heeft gelukkig geen enkele aanwijzing in deze richting gegeven.⁶

Een epidemie

Kinkhoest vertoont een incidentiepatroon met een top om de vier tot 5 jaar. Omdat er juist een verheffing was geweest in 1993-4, verwachtte men een relatief rustig beeld tot het eind van de eeuw. In 1996 nam het aantal gevallen echter sterk toe tot 18 per 100.000 inwoners per jaar tegen gemiddeld 2 tot 4.^{4,7} In 1997 blijft de epidemie voortduren. De deskundigen hebben nog geen helder beeld van de oorzaken. Immers, de hoge vaccinatiegraad onder kinderen van 96% is bijna voorbeeldloos. Maar binnen de hogere incidentie vinden we een sterke toename van de fractie gevaccineerde patiënten. Naast speculaties over meer aandacht, dus meer aangiften, of selectief meer aangiften van gevaccineerde patiënten, lijkt de meest voor de hand liggende reden te zijn: circulatie van een andere mengeling van stammen van *B. (para) pertussis*, waarvan één of een aantal meer virulent is/zijn. In dat geval is er een 'mismatch' gegroeid tussen het aloude vaccin en de bacteriepopulatie.⁷

De vervanging van het huidige WCV door het moderne ACV is geen pasklare oplossing voor dit probleem, immers de beoogde geringere bijwerkingen ervan zouden hand in hand kunnen gaan met wat minder 'werking'.⁴ In het algemeen is het overigens zo dat iedere vaccinatie met een bepaald repertoire aan antigenen een verschuiving in de populaties bacteriën teweegbrengt ten voordele van (sub)soorten die door het vaccin niet gedekt worden. Het RIVM voert een nauwgezette surveillance uit van de epidemie en die gegevens zullen de basis moeten vormen voor beslissingen inzake het vaccinatiebeleid.⁷

Een oplossing zou wellicht zijn om een ACV op te nemen in de boostervaccinaties van DTP op de leeftijd van 4 en 9 jaar.⁴ Dit zou eventueel de infectiedruk op zuigelingen kunnen verlichten, als tenminste ACVs de kolonisatie kunnen verminderen. De tandarts en mondhygiënist lopen weinig kans op ernstige kinkhoest, want of ze nu gevaccineerd zijn of ooit op natuurlijke wijze geïmmuniseerd, de ziekte zal waarschijnlijk mild verlopen. Het consequent dragen van mondkapjes belemmert overdracht van kinkhoestbacteriën van behandelaar naar patiënt en vice versa.

Dr. P. Bol, arts-epidemioloog

Dankbetuiging

Met dank aan mw. L.M. Wijgengangs en dr. J.F.P. Schellekens, beiden verbonden aan het RIVM te Bilthoven, voor informatie en literatuur.

Literatuur

- 1 Saltet RH. Voordrachten over gezondheidsleer. Haarlem: Bohn, 1913 (1e druk), 1919 (2e druk).
- 2 Willems RJL, Mooi FR. From whole cell to acellular vaccines. Rev Med Microbiol 1996; 7: 13-21.
- 4 Mouton RP, Winkler KC, Coster JF, red. Medische microbiologie. Utrecht: Bohn, Scheltema en Holkema, 1980.
- 5 Recente jaargangen van Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) van de Centers for Disease Control (CDC, Atlanta, VS) en het Infectieziektenbulletin (RIVM, Bilthoven).
- 6 Bol P. Epidemiologie van *Haemophilus influenzae* type b-infecties in Nederland en elders. Ned Tijdschr Geneesk 1991; 135: 7-9.
- 7 Conyn-van Spaendonck MA, Melker HE de, Rümke HC, et al. Epidemische verheffing van kinkhoest in 1996 ondanks hoge vaccinatiegraad. Ned Tijdschr Geneesk 1997; 141: 1277-80.