

Kighoste

En epidemisk sygdom i stigning

Hanne Colding, Lotte Engel-Nørregård, Susanne Hartzen og Tove Larsen

Kighoste er fortsat en alvorlig, eventuelt dødelig sygdom, der ofte leder til hospitalsindlæggelse af spædbørn. Trods vaccination er der i de senere år set en stigende forekomst af kighoste hos både børn og voksne. Én af hovedårsagerne til dette menes at være manglende eller nedsat immunitet hos større børn og voksne. Hermed forekommer en øget cirkulation af bakterier i befolkningen. I Danmark regnes kighoste for den mest smitsomme bakterielle infektion. Den smitter ved dråbesmitte. Dvs. at tandbehandling med tæt kontakt mellem mennesker udgør en potentiel risiko for smitteoverførsel, medmindre der tages effektive forholdsregler mod luftbåren smitte. Artiklen beskriver symptomer på kighoste, mulige årsager til den øgede forekomst og forskellige strategier til forebyggelse og bekæmpelse af sygdommen. Ud over udvidede vaccinationsprogrammer og evt. øget anvendelse af antibiotica fokuseres der på øget opmærksomhed hos sundhedspersonale over for forekomst af kighoste hos større børn og voksne.

Selvom der i snart 50 år er blevet vaccineret mod kighoste, er der i de senere år rapporteret om en øget incidens af sygdommen for alle aldersgrupper i både Danmark og andre vestlige lande. Kighoste optræder endemisk med epidemier med 3-5 års mellemrum. I Danmark var 2002 et epidemi-år, og vi befinder os derfor mellem to epidemier (1). Sygdommen er kun anmeldelsespligtig for børn under to år når tilfældet er laboratoriepåvist, og er derfor underrapporteret (2, 3).

Kighoste kan være en alvorlig sygdom, ikke mindst hos spædbørn, og *Center for Disease Control and Prevention* i USA har klassificeret kighoste som en af de genopdukkede sygdomme man vil gøre en indsats for at bekæmpe. Mulige årsager til den øgede forekomst af kighoste og strategier til nedbringelse af antallet af tilfælde fremgår af Tabel 1.

Smitte og klinisk billede af kighoste

Kighoste forårsages af bakterien *Bordetella pertussis* og regnes for at være den mest smitsomme bakterielle infektion i Danmark. Risikoen for at en ikke-immun person smittes er ca 90% ved udsættelse for kighoste, der primært smitter ved dråbeinfektion ved host og nys (4). Patienten er mest smit-

Tabel 1. Mulige årsager til øget forekomst af kighoste og mulige strategier til nedbringelse af antallet af tilfælde.

Mulige årsager til den øgede forekomst af kighoste:

- Nedsat immunitet hos børn og ældre
- Manglende overensstemmelse mellem antigenerne i de cirkulerende bakteriestammer og antigenerne i vaccinerne
- Forbedret diagnostik med PCR-metoden
- Øget opmærksomhed omkring atypiske tilfælde.

Mulige strategier til nedbringelse af antallet af kighostetilfælde:

- *Booster*-vaccination ved femårsalderen
- *Booster*-vaccination i forbindelse med pneumokok-vaccination af særligt udsatte grupper
- *Booster*-vaccination i forbindelse med difteri- og tetanus-revaccination
- Større udbredelse af kendskabet til de atypiske tilfælde af kighoste
- Øget anvendelse af PCR-diagnostik
- Iværksættelse af antibiotica-behandling tidligt i sygdomsforløbet
- Anvendelse af profylakse til eksponerede
- Typning af *B. pertussis*-antigener i cirkulerende stammer og vacciner.

som i det kataralske stadium, hvor symptomerne ikke adskiller sig fra almindelig snue eller andre øvre luftvejsinfektioner, men smitte kan forekomme i op til 4-6 uger. Inkubationstiden er normalt 7-10 dage, men kan variere fra seks til 20 dage.

Det kliniske billede af *B. pertussis*-infektion kan variere og afhænger bl.a. af patientens alder. Jo yngre, desto farligere er sygdommen. I Danmark døde et to mdr. gammelt barn af kighoste i 2003 (1). Sygdommen begynder med det kataralske stadium med snue og let hoste og efterfølges ca. 1-2 uger senere af voldsomme pludselige hosteanfald som varer i et par uger. Her udvikles klassiske hosteanfald hos småbørn og børn op til 10-12-års-alderen, bestående af en serie voldsomme host efterfulgt af en dyb stridorøs inspiration (kigen). Hos større børn, unge og voksne manifesterer kighoste sig ofte kun som tør hoste, der forværres om natten.

Immunitet efter naturlig infektion og vaccination

Immunitet efter naturlig infektion og vaccination er ikke livslang. Manglende eller nedsat immunitet over for kighoste hos større børn og voksne anses for at være en af hovedårsagerne til den øgede incidens af sygdommen (5). Kighostevaccination blev indført i Danmark i 1961 med en vaccine (WCV) bestående af hele dræbte bakterier og dermed indeholdende mange forskellige virulensfaktorer. Pga. bivirkninger til WCV kom vaccinen i miskredit, og man begyndte i 1990'erne at anvende de mindre toksiske acellulære vacciner (AVC). Acellulære vacciner består af oprensede inaktiverede virulensfaktorer, fx pertussis-toksin, pertactin og andre adhæsiner. Da pertussis-toksin anses for at være den vigtigste virulensfaktor, indeholder alle acellulære vacciner pertussis-toksoid, ofte i kombination med flere af de andre virulensfaktorer (5).

I Danmark indførtes vaccination med ACV i 1997. Man valgte en monokomponent-vaccine, bestående udelukkende af pertussis-toksoid (aP-vaccinen). I en oversigtsartikel fra 2003 om kighostevaccination konkluderer forfatterne at acellulær vaccine med tre antigener har højere vaccinations-effekt end en- og tokomponent-vacciner (6). I den seneste opgørelse for danske børn i alderen 12-23 mdr. angives vaccinationseffekten at være 93% med aP vaccinen (1). For at opnå høj vaccinationsdækning gives aP-vaccinen i Danmark i kombination med di-te-pol vaccinen med første dosis ved tremånedersalderen og sidste ved femårsalderen.

Immuniteten efter vaccination og naturlig infektion aftager efter 5-10 år (5) og er minimal efter 10 år (2). Immuniteten efter aP har kun været observeret siden 1997 i Danmark. Den cykliske forekomst af kighostepidemier med et interval på mellem tre og fem år giver et skøn over varigheden af

immuniteten efter vaccination/infektion. Epidemierne kommer når antallet af modtagelige individer, som er lavt efter en epidemi, igen øges.

Bordetella parapertussis kan give et sygdomsbillede der klinisk ikke kan skelnes fra infektion med *B. pertussis*. Monokomponentvaccinen aP, der anvendes i Danmark, giver ikke beskyttelse mod sygdom forårsaget af *B. parapertussis* (5).

Betydningen af variation af antigentyper af *B. pertussis* for immuniteten

For at opnå god beskyttelse ved vaccination sammensættes vacciner så de indeholder de antigener som findes hos de cirkulerende *B. pertussis*-stammer i befolkningen. Ved høj vaccinationsdækning kan man forvente at virulensgenerne hos *B. pertussis* kommer under et selektivt pres som kan medføre ændringer af disse. I norske, hollandske, finske og australske stammer har man fundet ændringer i de gener som koder for bl.a. pertussis-toksin og pertactin (7-10).

I Holland har man også konstateret en øget incidens af kighoste. I 1950'erne var der fuld overensstemmelse mellem vaccineantigenerne (pertactin P.69 og pertussis toksin S1) og antigenerne i de cirkulerende stammer. I 1990'erne var denne overensstemmelse nede på 10%, hvilket kunne tyde på en suboptimal sammensætning af den anvendte hollandske vaccine (8).

I England, hvor man indtil for nylig har anvendt en helcellevaccine, som indeholdt de antigener som fandtes i de cirkulerende engelske stammer, har man ikke iagttaget en øget hyppighed af kighoste (11). Pga. helcellevaccinens bivirkninger har man imidlertid nu indført vaccination med ACV. Man har i den anledning understreget at løbende overvågning af cirkulerende kighostestammers antigentyper bør foretages, da man forventer at overensstemmelse mellem vaccineantigener og antigener i de cirkulerende stammer vil få øget betydning jo færre komponenter vaccinen indeholder (12). Fra Danmark er der ikke publiceret opgørelser over hvilke antigentyper der findes i de cirkulerende kighostebakterier eller i den anvendte vaccine.

Forbedret diagnostik af kighoste ved hjælp af PCR

Indførelse af PCR-analysen af *B. pertussis* har bidraget til at man har diagnosticeret flere kighostetilfælde. I Danmark begyndte man rutinemæssigt at diagnosticere kighoste med PCR i 1998, og i 2003 blev 83% af anmeldte tilfælde påvist ved denne metode (1). Med PCR-metoden er det blevet muligt at diagnosticere såvel *B. pertussis* som *B. parapertussis* infektioner, selv når bakterierne forekommer i lavt antal eller er døde. PCR er derfor anvendelig også hos patienter i antibiotisk behandling, sent i sygdomsforløbet og hos vaccinerede

de. Svar på en PCR-analyse kan forventes at foreligge 1-2 døgn efter prøvens modtagelse.

Øget opmærksomhed omkring atypiske kighostetilfælde hos større børn og voksne

Den øgede kighosteincidens er, som tidligere nævnt, rapporteret for alle aldersgrupper (2). Man er i den forbindelse især blevet opmærksom på at kighoste er mere udbredt hos større børn og voksne end tidligere antaget. I Norge, hvor sygdommen er anmeldelsespligtig for alle aldersgrupper, har man således i en epidemi i 1997-98 opgjort at 66% af kighostetilfældene forekom i aldersgruppen 2-19 år, og 27% hos aldersgruppen over 20 år (7). Sygdomsbilledet er hos disse ofte ukarakteristisk i form af langvarig hoste, dog med betydelig sygdomsfølelse (2, 5). I bl.a. danske undersøgelser af større børn og voksne med hoste i over tre uger fandt man tegn på kighostefektion hos op til 25% (2,13). Milde tilfælde som ikke erkendes, er således med til at vedligeholde et smittereservoir af *B. pertussis*.

Mulige strategier til nedbringelse af antallet af kighostetilfælde

Mulige strategier til nedbringelse af antallet af kighostetilfælde fremgår af Tabel 1. På baggrund af den øgede forekomst af kighoste er der nedsat en international konsensusgruppe til at udarbejde strategier til at imødegå denne (2). Høj immunitet i befolkningen hindrer cirkulation af bakterier og beskytter dermed modtagelige individer, fx endnu ikke vaccinerede spædbørn, mod smitte (*herd immunity*). Da en lav immunitet mod kighoste hos større børn og voksne anses for at være en af hovedårsagerne til den øgede forekomst, vil den ideelle løsning til at opnå en øget immunitet i befolkningen være at alle unge og voksne bliver revaccineret med ACV gennem hele livet.

Da vaccination af alle unge og voksne anses for at være både dyr og vanskelig at gennemføre, har man foreslået et program som er specielt rettet mod skolebørn, som har høj risiko for at blive smittet med kighoste, og voksne der er i kontakt med småbørn, især forældre og ansatte inden for social- og sundhedssektoren. Disse grupper vil sandsynligvis være motiveret for vaccination. Endvidere foreslås vaccination af særligt udsatte grupper af voksne, fx de ældre, som i dag tilrådes pneumokokvaccination. I Danmark har man valgt at indføre en *booster*-vaccination i femårsalderen sammen med difteri-tetanus-polio 4.

Det pointeres i de fleste arbejder at baggrunden for den øgede incidens af kighoste er multifaktoriel, således at også andre strategier end revaccination er relevante. For at forhindre smittespredning er det vigtigt at sundhedsperso-

nale skærper opmærksomheden omkring kighoste, ikke mindst omkring atypiske tilfælde hos større børn og voksne. Kighoste bør have in mente ved tør hoste i over to uger (13).

Tandlæger kan især bidrage til at mindske smittespredning ved altid at sikre optimal forebyggelse af luftbåren smitte ved anvendelse af personlige værnemidler, kraftigt sug samt afdækning eller rengøring af kontaminerede overflader.

Mulighederne for smitteopsporing er blevet væsentligt forbedret ved PCR-analysen, som anbefales anvendt i større omfang. Endvidere vil antibioticum-behandling tidligt i sygdomsforløbet og antibioticum-profylakse til eksponerede både kunne mildne sygdomsforløb og mindske smittespredning. Der henvises til EPI-nyt for nærmere oplysninger (14).

Der foreligger kun få undersøgelser af antibiotica-resistens hos *B. pertussis*. Resistensudvikling over for macrolider synes for nuværende ikke at udgøre et problem (15). Det bør dog have in mente ved fortsat stigning i forekomsten af kighoste, da mere udbredt anvendelse af profylakse og behandling vil øge resistensselektionstrykket. Betydningen af overvågning af virulensantigener hos cirkulerende *B. pertussis*-stammer er ikke afklaret, men foretages nu i flere lande mhp. at sikre overensstemmelse mellem disse og virulensantigenerne i vaccinen.

English summary

Pertussis. An increasing epidemic disease

An increase of the incidence of pertussis has been reported worldwide and might be explained by factors, such as rapidly waning immunity in adolescents and adults, more sensitive diagnostic methods, gene changes in the circulating bacterial strains, and atypical presentation of pertussis cases. Strategies to reduce the burden of pertussis might be booster vaccination of selected population groups, early diagnosis, and prompt antibiotic intervention. Furthermore, increased awareness of atypical cases, and surveillance of antigen changes in the bacterial strains might be a benefit. For the dentist application of infection control procedures in order to prevent droplet infection may reduce the risk of *B. pertussis* infection.

Litteratur

1. Christiansen AH, Andersen P. Kighoste 2002-2003. Epi-nyt 2004; 34.
2. Campins-Marti M, Cheng HK, Forsyth K, Guiso N, Halperin S, Huang LM, Mertsola J, et al. Recommendations are needed for adolescent and adult pertussis immunisation: rationale and strategies for consideration. Vaccine 2002; 20: 641-6.

3. Engell-Nørregård L, Hartzen S, Colding H. Kighosteepidemi. *Ugeskr Læger* 2003; 165:4205-7.
4. Høgh B. Kighoste. *Ugeskr Læger* 2003; 165: 4203.
5. Willems RJL, Mooi FR. From whole cell to acellular pertussis vaccines. *Rev Med Microbiol* 1996; 7: 13-21.
6. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21: 2003-14.
7. Blystad H, Caugant DA, Jenum P, Nøkleby H. Kighosteutbruddet 1997-98 – Statusrapport. MSIS Meldingssyst smittsom sykdom 1998; 26: 18.
8. Mooi FR, Oirschot H van, Heuvelman K, Heide HGJ van der, Gaastra W, Willems RJL. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect Immun* 1998; 66: 670-5.
9. Mäkinen J, Mertsola J, Viljanen MK, Arvilommi H, He Q. Rapid typing of *Bordetella pertussis* pertussis toxin gene variants by lightcycler real-time PCR and fluorescence resonance energy transfer hybridization probe melting curve analysis. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2213-6
10. Poynten M, McIntyre PB, Mooi FR, Heuvelman KJ, Gilbert GL. Temporal trends in circulating *Bordetella pertussis* strains in Australia. *Epidemiol Infect* 2003; 132: 185-93.
11. Fry NK, Neal S, Harrison TG, Miller E, Matthews R, George RC. Genotypic variation in the *Bordetella pertussis* virulence factors pertactin and pertussis toxin in historical and recent clinical isolates in the United Kingdom. *Infect Immunol* 2001; 69: 5520-8.
12. Packard ER, Parton R, Coote JG, Fry NK. Sequence variation and conservation in virulence related genes of *Bordetella pertussis* isolates from the UK. *J Med Microbiol* 2004; 53: 355-65.
13. Birkebæk NH. *Bordetella pertussis* and *Chlamydia pneumoniae* in the aetiology of chronic cough in otherwise healthy adults (PhD-thesis). Aarhus; Faculty of Health Sciences, University of Aarhus; 2001.
14. Christiansen AH, Andersen P, Dragsted D. Kighoste 2001 og kighosteprofylakse. *Epi-nyt* 2002; 45.
15. Wilson KE, Cassidy PK, Popovic T, Sanden GN. *Bordetella pertussis* isolates with a heterogeneous phenotype for erythromycin resistance. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 2942-4.

Forfattere

Hanne Colding¹, lektor, dr.med., og Tove Larsen², lektor, ph.d.

Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi¹, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, og Afdeling for Oral Mikrobiologi², Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Lotte Engel-Nørregård, reservelæge, Kirurgisk Afdeling, Holbæk Sygehus

Susanne Hartzen, afdelingslæge, Klinisk-Mikrobiologisk Afdeling, Hillerød Sygehus