

Kinkhoest

I. De Schutter¹, A. Malfroot¹, D. Piérard², S. Lauwers²
UZ Brussel
¹ Kinderlongziekten, Mucoviscidose Referentie Centrum en Infectieziekten
² Laboratorium Microbiologie, Referentie laboratorium voor B. pertussis



Pertussis: kliniek

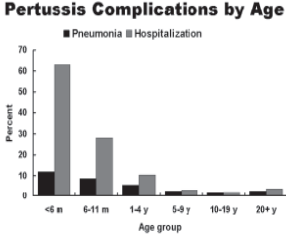
- Komt voor op alle leeftijden - wereldwijd
- typisch verloop: incubation (7d) + 3 fasen (catarrhaal, paroxysmaal, convalescent)
- symptomen afh. van leeftijd en vaccinatiestatus
 - typ. verloop: ongevaccineerde kinderen (ouderen)
 - <2 m: apnoe, cyanosis, SIDS, voedingsproblemen
 - afnemende immuniteit: langdurig hoesten/ milde ziekte/ asymptomatische infectie
 - langdurig hoesten bij adolescenten en volwassenen (ongediagnosticeerd)

Pertussis: complicaties

CDC 1997-2000 (n=28187)

pneumonie	5.2 %
convulsies	0.8 %
hospitalisaties	20 %
encefalopathie	0.1 %
overlijden	0.2 %

dehydratie, otitis media, ribfractuur, subduraal hematoom, pneumothorax,....



*Cases reported to CDC 1997-2000 (N=28,187)

<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pert.pdf>

Diagnose

beste resultaten in begin ziekte (catarrhaal of vroeg paroxysmaal stadium)
voorkeur specimen:
nasopharyngeaal aspiraat
nasopharyngale uitstrijk

Test	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	PPV	NPV	commentaar
kweek	15	100	100	88	7-12 d beinvl. door AB
PCR	94	97	84	99	1-2 d nt beinvl. door AB
serologie	variabel	variabel			niet gestandaardiseerd

Beleid bij diagnose van kinkhoest

- Index patiënt:
 - Ondersteunende maatregelen
 - antibiotica:
 - eradicatie van B. pertussis in secreties => transmissie vermijden
 - effect op verloop als vroegtijdig toegediend (incubatie periode-catarrhaal stadium)
 - aangifte aan Gezondheidsinspectie
- Contacten:
 - allen behandelen (of enkel diegenen met + PCR/kweek)
 - vaccinatie volgens schema (zowel + als - GL)

Sanford JP, Eliopoulos GM, Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA and the Belgian/Luxembourg Working Party on Antimicrobial Therapy. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 20th Edition of the Belgian/Luxembourg Version 2006-2007.

Antibiotica

Antibioticum	Dosis	Commentaar
Erythromycine	10-12mg/kg 4dd - 14d (max 2g/d)	7d zou even effectief zijn GI-neveneffecten (pylorusstenose)
Azithromycine	<5m: 10mg/kg/d 1dd - 5d (max 500mg/d) >5m: • d1 10mg/kg 1dd (max 500mg) • d2-5 5mg/kg/d 1dd (max 250mg/d)	Eradicatie vergelijkbaar met 14d erythromycine minder neveneffecten
Clarithromycine	7.5mg/kg 2dd - 7d (max 1g/d)	zie Azithromycine
TMP/SMX	4/20mg/kg/d 2dd - 14d (max 320/1600mg/d)	macrolide allergie of intolerantie. CI: < 2m, einde zwangerschap, borstvoeding

Gregory DS. A fam Phys 2006,74 (3)

Epidemiologie

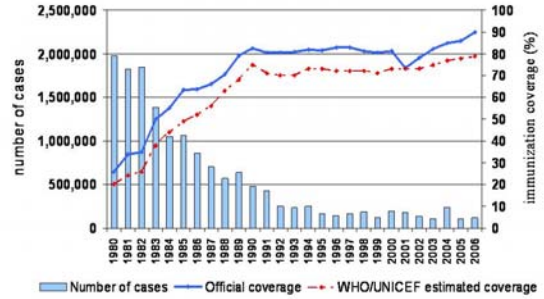
- 1931 Zinsser¹: Pertussis is a major cause of death in civilised countries (1.3% of all deaths in England and Wales)
- in '50': introductie van whole cell vaccin (Pw)
=> sterke daling in pertussis incidentie
- '80-90': toename van pertussis (geïndustrialiseerde landen)
- WHO 2003²: 17,6.10⁶ gevallen - 90% in ontwikkelingslanden - 279.10³ doden
DTP3: preventie van 38,3.10⁶ gevallen en 607.10³ doden



¹ Zinsser H 1931: Textbook of bacteriology. 6th edition, Appleton. New York

²WHO: Weekly epidemiological record 2005, No. 4, 80

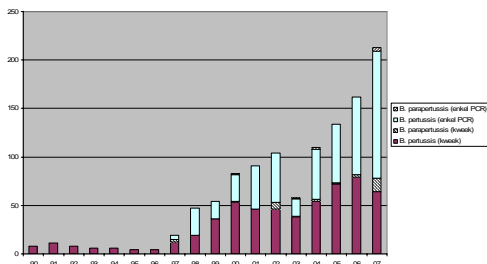
Pertussis global annual reported incidence and DTP3 coverage, 1980-2006



Source: WHO/EVS database, 2007
UNICEF Member States, Data as of September 2007

Date of slide: 10 September 2007

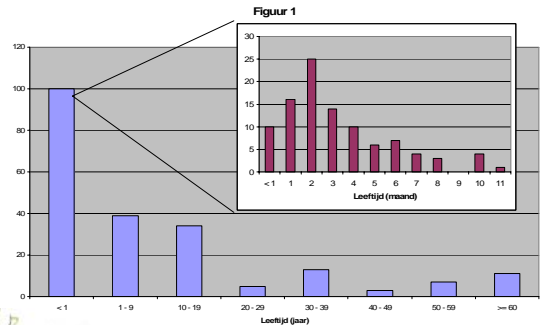
Epidemiologie



België 2007: Incidentie: 2.03/100000 inw (lab-reports)

Referentie laboratorium UZ Brussel Microbiologie

België (2007): Leeftijdsdistributie



Referentie laboratorium UZ Brussel Microbiologie

Epidemiologie: toename in Europa

European Community Network for the surveillance of measles and pertussis 1998-2002 (EUVAC-NET)

PERTUSSIS:

- < 1 j hoogste incidentie
- > 14 j: 115% stijging tussen 98-02 (verdubbeling)
- Noord-Europa hoogste incidentie (0.1/100 000 Portugal tot 124/100 000 Zwitserland)
- Hospitalisaties: 70% in < 1 j
- Overlijdens: 32 (87% < 6 maanden)

Celentano et al. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 761-5



Epidemiologie: huidige situatie

- Persisterende toename bij alle leeftijdscategorieën, ondanks hoge vaccinatiegraad bij kinderen. (geïndustrialiseerde wereld)
 - hoge morbiditeit en mogelijke mortaliteit bij jonge zuigelingen (<6m)
 - atypische/asymptomatische ziekte bij adolescenten en volwassenen => moeilijke diagnose => reservoir voor transmissie naar de jonge zuigeling



Epidemiologie: verklaring toename ¹

- eerdere onderdiagnose door verlies aan belangstelling voor pertussis ^{1,2}
- ↓ immuniteit bij volwassenen (na ziekte/vaccinatie) door ↓ natuurlijke boosting in gevaccineerde bevolking ³
- ↑ bewustwording pertussis in alle leeftijdsgroepen ³
- nieuwe diagnostische technieken (PCR) => ↑ diagnostiek bij gevaccineerden ³



¹ Shaikh. Pediatrics 1998; 101: 323

² Smith. Eur J Pediatr 2000; 159: 898

³ Heinger & Cherry. Expert Opin. Biol. Ther. 2006;6: 685

Epidemiologie: verklaring toename ²

- genetische veranderingen in circulerende B. pertussis stammen ³
- gebruik van minder efficiënte vaccins? ³
- ↑ incidentie bij ado's en volw. => moeilijke diagnose (atyp. kliniek) => hoog risico voor directe transmissie naar zuigelingen. ^{4, 5, 6}

³ Heinger & Cherry. Expert Opin. Biol. Ther. 2006;6: 685

⁴ Strabel. JID 2001; 183: 1353

⁵ Jackson. CID 2000; 31: 3

⁶ Yih. JID 2000; 182: 1409

IP	age	vacc	PCR	culture	HH	age	vacc	PCR	culture
1	3w	no	+	+	father	30.5y	>10y	-	+
2	12y	>10y	+	+	mother	45y	>10y	-	+
3	4m	1 dose	+	+	mother	35y	>10y	-	+
4	12.5m	no	+	-	sister	5.6y	no	+	-
5	3.5m	no	+	-	mother	30y	>10y	+	-
6	3y	no	-	+	nephew	4y 9m	?	+	-
7	6y 10m	1 dose	+	-	brother	7m	1 dose	+	+
8	3m	no	+	+	mother	36.5y	>10y	+	+
9	8m	no	+	-	father	38y	>10y	+	-
10	6w	no	+	+	father	?	>10y	+	-
11	2m 1w	no	+	+	father	31y	>10y	+	-
12	1m	no	+	+	mother	27y	>10y	-	+
13	7.5j	prim vacc	+	+	brother	9.5y	prim vacc	+	+
14	13.5m	?	+	+	father	?	?	+	+
15	2y	no	+	-	niece	2m	no	+	+
16	2.5m	no	+	+	father	30y	?	+	+
17	2.5m	?	+	failure	mother	?	?	+	failure

Conclusies:
 -Gevaccin. GL besmetten zuigelingen
 -Primo-vaccinatie beschermt tegen typ. ziekte, niet tegen (milde) infectie
 -PFGE typering toonde identieke stammen in één familie
 -Ernst ziekte is niet type-dependent

De Schutter I et al. CID 2003;36:1391-6

Preventie: vaccinatie zuigelingen en kinderen

	2m	3m	4m	5m	15m	5-6j
'50's		Pw	Pw	Pw	Pw	
2001		Pa	Pa	Pa	Pa	Pa (Wallonië)
2004	Pa	Pa	Pa		Pa	Pa (Vlaanderen)

- Bettinger et al. Pediatr Infect Dis J 2007; 26: 31-5
 - IMPACT studie: 1991-2004
 - A. wP: 1991-1997 / B. 1997 - 2004: aP
 - Result.: hospitalisaties: 1174 bij wP / 842 bij aP
 - daling < 5 j, maar stijging bij zuigelingen 2-4 m
 - Conclusies: vervangen wP door aP is onvoldoende om pertussis bij zuigelingen te jong om te vaccineren, te verminderen

Preventie: adolescenten en volwassenen

- Mogelijkheden:
 - universele vaccinatie van ado's (→ belangrijke bijkomende stap) met Tdap
 - universele vaccinatie van volwassenen
 - selectieve vaccinatie van jonge moeders, GL en contacten van zuigelingen (cocoon strategy)
 - selectieve immunisatie van gezondheidswerkers
 - selectieve immunisatie van kinderverzorg(st)ers



Forsyth KD, Wirsing von Konig C-H, Tan T, Caro J, Plotkin S. Vaccine 2007; 25: 2634-2642

Adolescenten booster

- Rationale
 - ↑ incidentie bij ado's in landen met hoge vaccinatiëgraad
 - ado's reservoir voor transmissie naar jonge zuigelingen
 - Bisgard KM, et al. Ped Infect Dis J 2004;23:985-9
 - 264/774 infants with proven infecting contact: 56% adults (>20y) & 20% adolescents (10-19y)
 - Tdap is veilig en immunogeen na Tdap of Td
 - Halperin SA et al. Ped Infect Dis J 2005;24:s141-6
 - Halperin SA et al. Ped Infect Dis J 2006;25:195-200
 - Pichichero ME et al. Clin Paediatr (Phil)2006;45:613-20



Adolescenten booster

- Interventie studie (Kandola et al. Can J Inf Dis Med Microbiol 2005;16;5:271-4)
 - DTPw '93-'96: 186/4j (18/10000 in 1993)
 - DTPa '97-'00: 129/4j
 - DTPa + Tdap '01-'04: 19/4j (0.2/10000 in 2004)

• Problemen

- geen lange termijn data -duur immuniteit (5j Edelman et al. CID 2007; 44:1271-1277)
- ado's booster => onvoldoende voor controle circulatie
- volw. booster => weinig data, praktische problemen => doelgroepen, cocoon strategy



Booster voor volwassenen

- Immunogeniciteit van Tdap bij volwassenen: Van Damme P, Burgess M. Vaccine 2004; 22: 305-8
serologie vóór: 24.4% geen difterie Ab / 13% geen T Ab / 33% geen PT of PRN Ab

Boostrix ↓

serologie 1 maand later: 98% + voor PT, FHA, PRN

• Aanbevelingen

- 10 j tijdsinterval tussen dosissen
- ado's en volwassenen (Halperin. NEJM 2007; 22: 356;2 (Jan 11) - Editorial)



Cocoon strategy

- Cocoon strategy = vaccinatie van alle gezinsleden (GL) van jonge zuigelingen
- Rationale: GL zijn infectiebron in 30-57% van zuigelingen met pertussis

- Bisgard KM et al. Ped Infect Dis J 2004;23:985-9
- Mertsola J et al. J Pediatr 1983;103:359-63
- Floret D. Arch Paediatr 2001;8(suppl 4):705s-11s
- De Schutter I et al. CID 2003;36:1391-6

• cocoon strategy: simulatie

- Van Rie A et al. Vaccine 2004;22:3154-65
- 9-17% ↓ van typ. gevallen bij volw.
- 70% ↓ bij zuig. 0-3m/ 65% ↓ bij kind. 4-23m/ 69% ↓ bij kind. 2-4y



Compositie DTPa- Td- Tdap

Vaccin	leeftijd	Pertussis componenten	Tetanus and Difterie Componenten
DTPa-IPV-HB-HiB Infanrix hexa*	6 w -12 j	25 µg geïnactiveerd PT 25 µg FHA 8 µg pertactine	≥ 40 IU tetanus toxoid ≥ 30 IU difterie toxoid
Td Tevivax pro adulto*	> 12 j		≥ 20 IU tetanus toxoid ≥ 2 IU difterie toxoid
Tdap Boostrix*	≥ 4 j	8 µg geïnactiveerd PT 8 µg FHA 2.5 µg pertactine	≥ 20 IU tetanus toxoid ≥ 2 IU difterie toxoid



Adjuvans: steeds Al-hydroxide

Tdap: efficaciteit en veiligheid

- Boostrix® Ward JL et al. N Engl J Med 2005;353:1555-63
 - gerandom - DB, follow-up 2.5j
 - 2 groepen (15-65j): Tdap (n= 1391) Hep A (n= 1390)
 - result.: efficac.: 92% (1 vs 9 pertussis gevallen)
 - neveneffecten: 86 vs 79 (geen ernstige NE)
- Adacel® Pichichero ME et al. JAMA 2005;293:3003-11
 - gerandom, vergelijkend.
 - 2 groepen (11-64j n = 4480) : Tdap /Td
 - result.: pertussis Ab ado's/volv. > zuigelingen na primovaccinatie met 3doses Tdap
seroprotectie voor difterie/tetanus =
NE: ado's: meer lokale NE & koorts in Tdap groep
volv.: geen verschil in NE in 2 groepen



Tdap: veiligheid

NE	Pichichero et al 2006 (n=3032)	Pichichero et al 2005 (n= 2873)	Halperin et al 2000 (n=473)	Van der Wielen et al 2000 (n= 96)	Minh et al 1999 (n=448)	Zepp et al 2006 (n=319)
Locale pijn	75.3%	69.5%	88.2%	88.5%	79.0%	63.6%
ernstige lokale pijn	4.6%	NR	30.9%	0.0%	3.8%	5.7%
hoofdpijn	43.1%	26.6%	41.2%	32.3%	51.3%	29.2%
ernstige hoofdpijn	3.7%	1.2%	17.5%	0.0%	3.6%	NR
jeuk	NR	20.6%	27.1%	NR	NR	NR
vermoeidheid	37.0%	21.0%	33.9%	40.6%	56.2%	28.5%
ernstige vermoeidheid	3.7%	NR	9.1%	1.0%	2.9%	NR



Tdap: minimaal tijdsinterval na TD/dT

Halperin SA et al. PIDJ 2006;25(3):195-200
open label trial
2 groepen (n=7001):
Tdap 18m-9j na TD/dT
Tdap ≥ 10j na TD/dT
Conclusies:
milde ↑ lokale reacties (erythema, zwelling) met
↓ tijds- interval
Tdap veilig vanaf 18m na laatste TD/dT vaccin
=> tijdsinterval van 10j tussen dosissen



Preventie: andere maatregelen

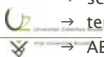
- verspreiding voorkomen door
 - AB bij index patiënt en contacten
 - starten <3w na begin hoest index patiënt
 - als >3w => enkel contacten met hoog risico
- vaccinatie van alle contacten volgens schema, incl. boosterdosist voor ado's
- besmettelijke periode (wering van kribbe, school, werk,...)
 - onder AB-profylaxe: eerste 5d therapie
 - geen AB-profylaxe: 21d na begin hoest
- AB-profylaxe: macrolide (zie behandeling)
- geen macrolide resistentie in België (Europa)



Red Book 2006. 27th edition. Report of the Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics

Besluit

- toename Pertussis in alle leeftijdsgroepen
- nood aan exactere pertussis cijfers voor België
- booster op 5-6j => geen controle pertussis
- bewezen nut van adolescenten booster
- bewezen nut van selectieve immunisatie voor kinderverzorg(st)ers
- cocoon strategy?
- antibiotica profylaxe?
- aanbevelingen voor epidemies in (N)ICU, gezinnen, instellingen
 - screening van alle personeel
 - terugbetaling van PCR techniek
 - AB profylaxe



Aanbevelingen HGR (feb.2007)¹

- **Primo vaccinatie** (DTPa-IPV-Hib-HB): 3 dosissen op leeftijd van **8,12 en 16w**. Herhaling op 15m.
- Herhaling op 5-7j met **DTPa-IPV**
- **Eén enkele dosis Pa** zou moeten toegevoegd worden aan de thans aanbevolen dT-herhalingsvaccinatie bij **ado's en volw.** die tijdens hun kinderjaren **geen volledige kinkhoestvaccinatie** gekregen hebben (t.t.z. minstens 3 dosissen van een Pw- of Pa-vaccin).



Aanbevelingen HGR (nov. 2003)²

- De toediening van **één enkele dosis Pa** samen met de dT-herhalingsvaccinatie kan op **indiv. basis** voor elke ado of volw. worden aanbevolen, **ongeacht** de voorgeschiedenis van kinkhoestvaccinatie. **Bijz. aandacht voor volw. in contact met zuigelingen**: jonge ouders en hun naaste familiecontacten, alsook het verzorgend personeel van pediatrie diensten en kribbes.
- Buiten deze 1 herhalingsdosis zal **geen** bijkomende herhalingsvaccinatie met het Pa worden aanbevolen zolang er niet meer gegevens over de beschermingsduur zijn.
- dTpa is **niet** aangewezen voor de herhalingsvaccinatie op 5-6 jaar; enkel DTPa-IPV is op die leeftijd aanbevolen.



Recent Pertussis data: overview

Author	Study reference	Comments
Efficacy M Pichichero	Pediatrics 2006	1 Boostrix in 4114 ado's (age 10 to 18 years)
Duration of protection K Edelman M Burgess	Clinical Infectious Diseases 2007 US Abstract Baltimore april 2007	5 year protection data in ado's 5 year protection data in adults
Burden of Disease newborns PICU study Asia-Europe-S Am	Ped Infectious Disease J 2007	2 year multinational study - source of infection
Incidence decrease of Pertussis M Kandola	Canada (2004 and 2005)	Incidence drop 8.4 to 0.2 per 100000 inhabitants (in N-W territories and Terre-Neuve Labrador)
General recommendations Reco S Halperin J Cherry Global pertussis Initiative 2	New Engl J Med Editorial 2007 Clin Infect Diseases Editorial 2007 Vaccine 2007	Recommendation of switch Td to Tdap (10 y interval) Recommendation of switch Td to Tdap (10 y interval) Review of recommendation options
Recent BOOSTRIX review Rampton	Biodrugs 2006	Review of clinical studies on Boostrix



ISSUE OF THE COMING Autumn

Immunization questions?

- Call the CDC-INFO Contact Center at (800) 232-4636 or (800) CDC-INFO
- Email nipinfo@cdc.gov
- Call your state health dept. (phone numbers at www.immunize.org/coordinates)

Please summarize the newly published recommendations for the use of Tdap vaccine in adults.

The following recommendations for a single dose of Tdap (ADACEL[®]) apply to adults ages 19-64 years who have not yet received Tdap. After receiving Tdap, adults should receive the standard Td booster every ten years.

- **Routine:** Adults should receive a single dose of Tdap to replace a single dose of Td for booster immunization against tetanus, diphtheria, and pertussis if they received their most recent tetanus toxoid-containing vaccine (e.g., Td) 10 or more years earlier.
- **Short intervals between Td and Tdap:** Tdap can be administered at an interval of less than 10 years since the last dose of Td to protect against pertussis. The safety of intervals as short as approximately 2 years between administration of Td and Tdap is supported by a Canadian study of children and adolescents; intervals shorter than 2 years may be used.
- **Prevention of pertussis among infants younger than age 12 months by vaccinating adult con-**

Tdap. Any woman who might become pregnant is encouraged to receive a single dose of Tdap.

- **Vaccination of healthcare personnel (HCP):** HCP in hospitals and ambulatory-care settings who have direct patient contact should receive a single dose of Tdap as soon as feasible if they have not previously received Tdap. An interval as short as 2 years from the last dose of Td is recommended; intervals shorter than 2 years may be used. Other HCP should receive a single dose of Tdap according to the routine recommendation; they are encouraged also to receive Tdap at an interval as short as 2 years. Priority should be given to vaccination of HCP who have direct contact with infants younger than age 12 months. Hospitals and ambulatory-care facilities should provide Tdap for HCP and use approaches that maximize vaccination rates.
- **History of pertussis:** Adults with a history of pertussis generally should receive Tdap according to the routine recommendations.
- **Tetanus prophylaxis in wound management:** Adults ages 19-64 years who require a tetanus toxoid-containing vaccine as part of wound management should receive Tdap instead of Td if they have not previously received Tdap. If Tdap is not available or was administered previously, Td should be administered.
- **Incomplete or unknown vaccination history:** Adults who have never received tetanus and diphtheria toxoid-containing vaccine should receive a series of three vaccinations. The preferred schedule is a single dose of Tdap followed by Td at least 4 weeks later and a second dose of Td 6-12 months after the previous dose. Tdap can substi-

