

HANDLÄGGNING AV PERTUSSIS OCH SVÅR PERTUSSIS HOS BARN

Anna Rannebro Helena Winberg Joachim Luthander
Jonas Berner Kristina Elfving Manja Nilsson
Maria Björmsjö María del Carmen García Miranda
Olof Hertting Percy Nilsson Wimar Peter Radell
Selma Olsson Åkefeldt Tomas Luther Åsa Jungner

Ett rådgivande dokument för läkare som handlägger barn med pertussis på akutmottagning eller inom slutenvård. Arbetet genomfört i samarbete med Barnläkarföreningen och Svensk förening för barnanestesi och barnintensivvård.

Innehållsförteckning

Bakgrund	2
Kliniskt normalförlopp	2
Svår pertussis	3
Diagnostik av pertussisinfektion	4
Antibiotikabehandling av pertussisinfektion	5
Smittskyddsåtgärder vid bekräftad pertussisinfektion	6
Handläggning av barn med misstänkt eller bekräftad pertussis	6
Handläggning av barn med tecken på, eller risk för, svår pertussis	7
Vård på intensivvårdsavdelning	9
Deeskalering av vård	10
Referenser	10

Bakgrund

Kikhosta - pertussis - orsakas av en gramnegativ aerob bakterie, *Bordetella pertussis*. Epidemier förekommer normalt vart tredje till vart femte år. Kikhosta sprids via dropp- och kontaktsmitta med en mycket hög grad av smittsamhet. Inkubationstiden är vanligen 7–10 dagar (5– 21 dagar). *Bordetella pertussis* infekterar slemhinnorna i luftvägarna. Bakterien producerar flera toxiner varav pertussistoxin är det mest skadliga där exponering ger risk för allvarlig systempåverkan. Tidigt i förloppet är kikhosta svårt att skilja från annan luftvägsinfektion varför frikostig provtagning rekommenderas för barn <6 månaders ålder, under perioder då pertussis cirkulerar i hög grad, eller för spädbarn och gravida i tredje trimestern som kan ha exponerats för smitta. Smittsamheten vid en obehandlad infektion avtar successivt och brukar uppskattas till 4 veckor från förkylningsfasen eller upp till 3 veckor från start av kikningar eller hostattacker. Med riktad antibiotikabehandling avtar smittsamheten efter fem dygns behandling [1]. *Bordetella parapertussis* och *Bordetella bronchiseptica* kan ge ett pertussisliknande insjuknande men ger oftast ett mildare förlopp.

Vaccination mot *Bordetella pertussis* ingår i det nationella barnvaccinationsprogrammet vid 3, 5 och 12 månaders ålder och därefter vid 5 och 14–15 års ålder. Sedan 2022 rekommenderar Folkhälsomyndigheten att gravida vaccineras mot pertussis från graviditetsvecka 16. Skyddande antikroppar överförs då via placenta till fostret i slutet av graviditeten. Vaccinationstäckningen bland barn är hög medan den för gravida fortsatt är mycket varierande mellan olika regioner och mellan olika socioekonomiska grupper. Egen vaccination mot pertussis skyddar mot allvarlig sjukdom där redan första dosen ger ett visst skydd. Immuniteten mot pertussis avtar ca 5 år efter fullföljd vaccination och ca 15 år efter genomgången infektion. Vaccinationen skyddar inte helt mot infektion vilket innebär att även vaccinerade kan få pertussis och sprida smittan vidare. Detta gäller även för personer som infekterats tidigare i livet. Vaccinerade och personer med tidigare genomgången infektion får ofta ett lindrigare sjukdomsförlopp med endast långvarig hosta utan klassiska kikningar där kikhosta ibland inte övervägs som differentialdiagnos. Allmän information om pertussis inklusive data från epidemiologisk övervakning finns på [Folkhälsomyndighetens hemsida](#).

Kliniskt normalförlopp

Sjukdomsförloppet vid en pertussisinfektion brukar delas in i tre faser; det katarrala stadiet, det paroxysmala stadiet och konvalescensstadiet.

Det katarrala stadiet

Det katarrala stadiet varar i 1–2 veckor med symptom som vid en viral övre luftvägsinfektion med snuva, måttlig hosta och eventuellt låggradig feber. **Observera** att sjukdomsbilden hos spädbarn kan vara ytterst svårtolkad med diffusa symptom, ibland med enbart apnéer som sjukdomspresentation.

Det paroxysmala stadiet

Det paroxysmala stadiet uppträder 1–2 veckor efter initialt insjuknande och karakteriseras av hostattacker som tilltar i styrka och frekvens med efterföljande kikningar. Barn, och i synnerhet spädbarn, kan bli cyanotiska i samband med kikningarna och även uppvisa tecken på cirkulatorisk påverkan med bradykardi och blekhet. Kikningarna efterföljs ofta av kräkningar. Kikningar kan utlösas av matintag, skratt och fysisk aktivitet, och blir ofta värre nattetid. Barnen är i det typiska förloppet afebrila eller enbart lågradigt febrila under det paroxysmala stadiet med relativt opåverkat allmäntillstånd mellan kikningarna. Det är därför viktigt att man har observerat hur barnet betar sig under kikningarna och att lyssna på föräldrarnas beskrivning. Det paroxysmala stadiet varar i 3–8 veckor.

Konvalescensstadiet

Konvalescensstadiet varar i upp till 12 veckor med avtagande hostattacker. Kikningar kan efter en initial förbättring återkomma vid ny virusinfektion.

Svår pertussis

De allvarligaste komplikationerna till en pertussisinfektion ses hos spädbarn, där mortalitet framför allt finns beskriven hos ovaccinerade barn under fyra månaders ålder [2]. Maternell vaccination mot pertussis ger ett högt skydd mot allvarlig sjukdom, sjukhusvård och död [3, 4]. Apnéstillbud har setts hos upp till 26% av spädbarn under sex månaders ålder med pertussis [5]. Pneumoniska infiltrat förekommer hos 13–25% och kan vara ett av de första tecknen på ett allvarligare sjukdomsförlopp. Pertussis kan även orsaka kramper (2–4%), encefalopati (0.4–1%) och hjärnblödningar [2].

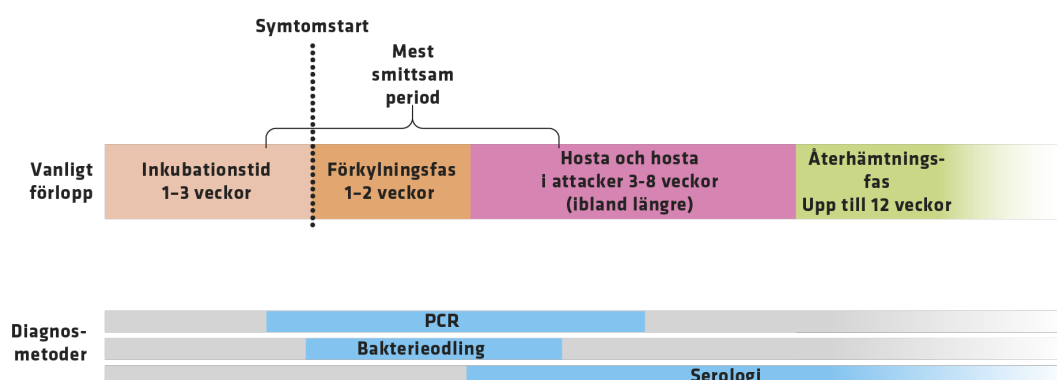
I sällsynta fall utvecklas hos spädbarnen en uttalad leukocytos **och lymfocytos**, sannolikt driven av pertussistoxinet, med risk för hyperviskositet och mikrotromboser i lungor och andra organ [6]. Detta tillstånd som främst ses hos ovaccinerade spädbarn under tre månaders ålder är förenat med en hög mortalitet även med modern intensivvård [6]. Drabbade barn riskerar att utveckla en behandlingsrefraktär hypoxi, pulmonell hypertension och kardiogen chock med högerkammarsvikt. Tidiga symtom i denna grupp kan

vara milda och inflammationsmarkörerna låga [6, 7, 8]. Drabbade barn har i princip alltid infiltrat på lungröntgen [6, 9]. Barn med leukocytos ska övervakas på sjukhus med minst daglig monitorering av leukocytpartikelkoncentration (LPK) inklusive differentialräkning. För barn med riskfaktorer för utveckling av svår pertussis, se [Box 3](#), är en snabb identifiering och en korrekt handläggning avgörande för att undvika utveckling av refraktär svikt i vitala funktioner.

Överlagrade bakteriella nedre luftvägsinfektioner är vanliga hos spädbarn med svår pertussis och kräver riktad behandling. Äldre barn har sällan ett komplicerat förlopp i linje med det som beskrivs ovan. Långvarig hosta, kortvariga cyanosattacker, kräkningar och viktnedgång kan dock inträffa med ett långdraget pertussisförlopp.

Diagnostik av pertussisinfektion

Pertussis diagnosticeras företrädesvis med PCR på prov taget från nasofarynx. Provet taget som aspirat har en högre sensitivitet jämfört med prov taget med pinne. Sent i förloppet kan serologi vara av värde. Ange i dessa fall om patienten är vaccinerad. För lämplig diagnostisk modalitet i förhållande till sjukdomsförlopp, se [Figur 1](#).



Figur 1: Lämpliga diagnostiska modaliteter i förhållande till sjukdomsförlopp. Bild hämtad från [Folkhälsomyndighetens rekommendationer för att förebygga kikhosta hos spädbarn](#)

Antibiotikabehandling av pertussisinfection

Antibiotikabehandling mot pertussis är framför allt verksamt under första veckan av symtomen innan kikningar har inträtt men kan vara indicerat senare i förloppet för att minska smittsamheten. Alla barn <12 månader med konstaterad eller misstänkt pertussis bör behandlas med riktad antibiotika, var god se [Box 1](#). Överväg även antibiotika till äldre personer med pertussis utifrån grundsjukdom, symptomduration och närhet till spädbarn respektive gravida i sista trimestern.

Makrolidantibiotika såsom azitromycin och erytromycin är förstahandsval för behandling vid bekräftad eller misstänkt infektion, och som profylax efter exponering. Det finns en viss ökad risk för pylorusstenos efter behandling med makrolidantibiotika [10]. Risken är störst för barn under två veckors ålder och anses något mindre för azitromycin jämfört med erytromycin. Både azitromycin och erytromycin har god biotillgänglighet och ges peroralt i första hand.

Förutom övriga makrolidantibiotika har även trimetoprim-sulfa po 4 mg/kg trimetoprim x 2 i 7 – 10 dagar effekt mot pertussis [11, 12]. Fluorokinoloner och tetracykliner har bra in vitro effekt men den kliniska effekten är inte dokumenterad och dessa preparat bör endast ges efter kontakt med infektionskonsult. Notera att *Bordetella pertussis* saknar cellvägg och därmed inte är känslig för betalaktamantibiotika.

Box 1

Rekommenderad peroral antibiotikaregim i olika åldrar. För intravenös behandling hänvisas till [ePed](#).

Spädbarn 0–6 månader: erytromycin po 10 – 12.5 mg/kg x 4 i 10 – 14 dagar^a alternativt azitromycin po 10 mg/kg x 1 i 5 dagar.

Barn > 6 månader: erytromycin po 40 – 50 mg/kg/dygn fördelat på 2 – 4 doser^b i 7 – 10 dagar, alternativt azitromycin po 10 mg/kg x 1 dag 1 följt av 5 mg/kg x 1 dag 2 –5.

Barn > 40 kg och vuxna: erytromycin po 1 gr x 2 i 7 – 10 dagar, alternativt azitromycin po 10 mg/kg (max 500 mg) x 1 dag 1 följt av 5 mg/kg (max 250 mg) x 1 dag 2 –5.

För behandling av gravida hänvisas till [Infpreg](#).

^aVid profylaxbehandling är 7 – 10 dagars behandling tillfyllest.

^bVid gastrointestinala biverkningar är fyrdosregim av erytromycin att föredra.

Smittskyddsåtgärder vid bekräftad pertussisinfektion

Gör **smittskyddsanmälan**.

Gå igenom **relevanta smittskyddsblad** för läkare och patient samt eventuella lokala vårdhygienska riktlinjer.

Kontakta vid behov lokal smittskyddsenhet och vårdhygien för diskussion om smittspårning eller andra vårdhygienska åtgärder.

Inlagd patient ska isoleras till fem dagar av antibiotikakuren fullföljts, varefter patienten räknas som smittfri.

För profylaxbehandling se [Box 2](#).

Box 2

Rekommenderad profylaxbehandling vid bekräftad exponering

Antibiotikaprofylax bör ges till spädbarn 0–6 månader och gravida i sista trimestern som exponerats för pertussis enligt samma antibiotikariktlinjer som vid behandling, se [Box 1](#). Vårdnadshavare för vaccinerade spädbarn 6–12 månader som exponerats för pertussis skall vara uppmärksamma på förkylningssymptom hos barnen som vid symptom ska provtas och behandlas.

Överväg profylax till föräldrar till inneliggande barn ur smittskyddshänseende.

Överväg profylax till exponerade barn som till följd av sin grundsjukdom kan riskera en svårare sjukdomsbild.

Handläggning av barn med misstänkt eller bekräftad pertussis

Initial handläggning

Symptomatiska spädbarn under fyra månaders ålder, liksom äldre ovaccinerade spädbarn, med misstänkt eller bekräftad pertussisinfektion bör liberalt läggas in för observation. Spädbarn med leukocytos och/eller lymfocytos ska läggas in. Föräldrar till barn som går hem bör få noggranna instruktioner om naturalförloppet vid kikhosta och vikten av att söka åter om barnet försämras.

Initiala undersökningar

PCR för pertussis, luftvägsvirus och atypiska luftvägspatogener på prov taget enligt ovan.

Blodprovtagning med kontroll av infektionsmarkörer, LPK inklusive differentialräkning och blodgas inklusive laktat. Observera att LPK kan vara avgörande för fortsatt handläggning.

Lungröntgen för kontroll av eventuella infiltrat hos barn med leukocytos eller barn som är symptomatiska mellan kikningarna. Undersökningen bör upprepas på vid indikation vid klinisk försämring.

Behandling och övervakning av ineliggande barn

Följ PEWS, alternativt monitorera puls, andningsfrekvens och saturation enligt lokala riktlinjer. Överväg kontinuerlig övervakning.

Upprepa kontroll av LPK inklusive differentialräkning var 12e till var 24e timma.

Antibiotikabehandling i enlighet med [Box 1](#). Överväg tillägg av bredspektrumantibiotika hos allmänpåverkade eller högfebrila barn, samt vid stigande CRP och/eller PCT.

Vårda barnen isolerade till de fullföljt fem dygns antibiotikabehandling och kan betraktas som smittfria.

Acceptera inte desaturation. Håll barnen över 95% i saturation.

Ordinera och följ upp önskad vätskebalans.

Var försiktig med parenteral vätska. Reducera planerad vätska in till 80% av beräknat vätskebehov.

Bedöm nutritionsbehov och eventuellt behov av sond.

Observera att evidens saknas för att surfaktant, immunoglobuliner, bronkdilaterade läkemedel och steroider har effekt vid en pertussisinfection. Inhalation med NaCl kan provas för komfort.

Handläggning av barn med tecken på, eller risk för, svår pertussis

Barn under fyra månaders ålder med riskfaktorer för svår pertussis, se [Box 3](#), bör frikostigt remitteras till barnklinik med tillgång till högspecialiserad barnintensivvård. Dessa

barn ska handläggas i tätt samarbete mellan barnläkare och barnintensivvårdsläkare. En bra genomgång av handläggning vid svår pertussis finns på [UpToDate](#).

Box 3

Kända riskfaktorer för svår pertussis

Ålder < 4 månader

Ovaccinerat barn och/eller ovaccinerad mor

Avsaknad av tidigt insatt riktad antibiotikabehandling mot pertussis

Etablerad leukocytos och lymfocytos där LPK > 30 x 10⁹/L indikerar svår sjukdom. LPK > 50 x 10⁹/L indikerar mycket allvarlig sjukdom förenad med hög mortalitet, där mortalitetsrisken ökar med ökande leukocyttal

Snabbt stigande leukocyter/lymfocyter

Persisterande tackykardi, persisterande tackypné, stigande syrgasbehov, ökat andningsarbete, infiltrat på lungröntgen

Samtidig virusinfektion

Genomför ultraljud av hjärtat (UKG) tidigt i förloppet på barn med riskfaktorer för svår pertussis. **Överväg också tidigt central infart** inför eventuellt kommande behov av blodbyte. Upprepa hjärtultraljud och lungröntgen vid klinisk försämring.

Överföring av barn med pertussis till en högre vårdnivå

Överföring till en högre vårdnivå ska övervägas på vida indikationer. Persisterande tackykardi och/eller persisterande tackypné hos ett barn med pertussis är tydliga signaler på svår sjukdom och ska beaktas vid bedömning av barnet. Barn med tilltagande respiratorisk svikt, ultraljudsmässiga tecken på pulmonell hypertension eller påverkan på hjärtfunktionen, samt barn med LPK > 50 x 10⁹/L eller med LPK > 30 x 10⁹/L som ökat $\geq 50\%$ det senaste dygnet ska snarast bedömas av intensivvårdsläkare. Även andra pertussisassocierade symptom som frekventa apnéer eller neurologiska symptom kan kräva överföring av barnet till en högre vårdnivå.

Vård på intensivvårdsavdelning

Barn med riskfaktorer för svår pertussis ska tidigt i förloppet ha försetts med adekvat kär-laccess för frekvent provtagning och eventuell utbytestransfusion. En flerlumen central venkateter som läggs i lokalbedövning och sedering är ett bra alternativ för att undvika intubation på ett barn utan annan indikation för ventilatorvård.

Barnen bör följas med bestämning av leukocytkoncentration inklusive differentialräkning minst två gånger varje dygn för att bestämma absolutvärden och ökningstakt. Ultraljud av hjärtat bör följas dagligen för att identifiera tecken till pulmonell hypertension och högerkammarsvikt.

Olika terapier för leukocytreducering har provats där utbytestransfusion, leukaferes och hydroxyurea finns som dokumenterade behandlingar [7, 13, 14, 15]. Utbytestransfusion är den leukocytreducerande åtgärd där det finns störst klinisk erfarenhet och vetenskaplig dokumentation, och som därför rekommenderas som förstahandsalternativ. En utbytestransfusion innebär utöver en leukocytreducering sannolikt också en minskning av mängden cirkulerande pertussistoxin [16]. Publicerade riktlinjer har olika leukocyt-nivåer för initiering av utbytestransfusion. Noterbart är att såväl absolutvärden som ökningstakt har betydelse för risken att utveckla refraktär cirkulatorisk och respiratorisk svikt [8]. Noterbart är också att utbytestransfusion bör initieras innan barnet uppvisar manifest organsvikt [6, 17].

Hos barn med $LPK > 50 \times 10^9/L$ föreslås utbytestransfusion. Utbytestransfusion ska övervägas hos barn med $LPK > 30 \times 10^9/L$ där leukocyt-nivåer stigit mer än 50% det senaste dygnet eller hos barn med manifest kardiovaskulär eller respiratorisk svikt där utbytestransfusion ska övervägas även vid lägre leukocytkoncentrationer. Utbytestransfusionen genomförs med byte av minst dubbla blodvolymmer enligt principer för neonatal utbytestransfusion. Utbytestransfusionen ska göras på intensivvårdsavdelning med intubationsberedskap. Tänk på att det kan ta lång tid att få fram blod varför det rekommenderas att förvarna blodcentralen när blodbyte övervägs.

Utöver leukocytreducerande terapi ska sedvanliga behandlingsprinciper för respiratorisk och cirkulatorisk svikt appliceras. Användande av lungkärlsdilaterande läkemedel har ifrågasatts, men detta är svårvärderat då publicerade data är baserade på enstaka fall [6]. Eventuell indikation för behandling med lungkärlsdilaterande läkemedel får avgöras på individbas.

Vid en livshotande refraktär respiratorisk och/eller cirkulatorisk svikt som inte går att vända med optimal intensivvård inklusive leukocytreducerande terapi är vård på ECMO ett alternativ. Resultaten för ECMO-behandling vid pertussisinfection är dock betydligt sämre än vid andra ECMO-indikationer [18]. Kontakt bör tidigt tas med ECMO-kompetent center för diskussion avseende fortsatt handläggning av dessa barn.

Deeskalering av vård

Överföring från barnintensivvårdsavdelning till vårdavdelning

Barnen kan återgå till vårdavdelning när de är cirkulatoriskt stabila, har ett stabiliserat andningsarbete utan andningsstöd utöver det som kan tillgodoses på vårdavdelning, överstår sina apnéer väl samt har tydligt stabiliserade och sjunkande leukocytnivåer.

Utskrivningskriterier från vårdavdelning

Inget behov av syrgas det senaste dygnet.

Väl överståndna kikningar bevittnade av sjukvårdspersonal.

Inga apnéer det senaste dygnet.

Adekvat peroralt vätske- och energiintag.

Fortsatt stabila leukocytnivåer.

Referenser

- [1] M Sharland. *Manual of Childhood Infection*. Oxford University Press, 4th edition, 2016.
- [2] S S Long, C G Prober, and M Fischer. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. Elsevier, 5th edition, 2018.
- [3] Roger Baxter, Joan Bartlett, Bruce Fireman, Edwin Lewis, and Nicola P Klein. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*, 139(5), May 2017. doi:10.1542/peds.2016-4091.
- [4] Nathan Saul, Kevin Wang, Shopna Bag, Heather Baldwin, Kate Alexander, Meena Chandra, Jane Thomas, Helen Quinn, Vicky Sheppard, and Stephen Conaty. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine*, 36(14):1887–1892, Mar 2018. doi:10.1016/j.vaccine.2018.02.047.

- [5] M H Chan, L Ma, D Sidelinger, L Bethel, J Yen, A Inveiss, M H Sawyer, K Waters-Montijo, J M Johnson, L Hicks, E C McDonald, M M Ginsberg, and J S Bradley. The California Pertussis Epidemic 2010: A Review of 986 Pediatric Case Reports From San Diego county. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 1(1):47–54, Mar 2012. doi: [10.1093/jpids/pis007](https://doi.org/10.1093/jpids/pis007).
- [6] K Winter, J Zipprich, K Harriman, E L Murray, J Gornbein, S J Hammer, N Yeganeh, K Adachi, and J D Cherry. Risk Factors Associated With Infant Deaths From Pertussis: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*, 61(7):1099–106, 2015. doi: [10.1093/cid/civ472](https://doi.org/10.1093/cid/civ472).
- [7] A Kuperman, Y Hoffmann, D Glikman, H Dabbah, and Z Zonis. Severe pertussis and hyperleukocytosis: is it time to change for exchange? *Transfusion*, 54(6):1630–1633, Jun 2014. doi: [10.1111/trf.12519](https://doi.org/10.1111/trf.12519).
- [8] J D Cherry, K Wendorf, B Bregman, D Lehman, D Nieves, J S Bradley, W H Mason, L Sande-Lopez, M Lopez, M Federman, T Chen, D Blumberg, S Johnston, H T Schwenk, P Weintrub, K K Quinn, K Winter, and K Harriman. An Observational Study of Severe Pertussis in 100 Infants \leq 120 Days of Age. *Pediatr Infect Dis J*, 37(3):202–205, 2018. doi: [10.1097/INF.0000000000001710](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001710).
- [9] E L Murray, D Nieves, J S Bradley, J Gargas, W H Mason, D Lehman, K Harriman, and J D Cherry. Characteristics of Severe Bordetella pertussis Infection Among Infants \leq 90 Days of Age Admitted to Pediatric Intensive Care Units - Southern California, September 2009-June 2011. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2(1):1–6, 2013. doi: [10.1093/jpids/pis105](https://doi.org/10.1093/jpids/pis105).
- [10] Matthew D Eberly, Matilda B Eide, Jennifer L Thompson, and Cade M Nylund. Azithromycin in early infancy and pyloric stenosis. *Pediatrics*, 135(3):483–488, Mar 2015. doi: [10.1542/peds.2014-2026](https://doi.org/10.1542/peds.2014-2026).
- [11] S Altunaiji, R Kukuruzovic, N Curtis, and J Massie. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(3):CD004404, Jul 2007. doi: [10.1002/14651858.CD004404.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD004404.pub3).
- [12] J S Bradley, J D Nelson, E D Barnett, J B Cantey, D W Kimberlin, P E Palumbo, J Sauberan, and W J Steinbach. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy*. American Academy of Pediatrics, 24th edition, 2018. doi: [10.1542/9781610021104](https://doi.org/10.1542/9781610021104).
- [13] G Maitre, D Schaffner, J Natterer, D Longchamp, T Ferry, M Diezi, S Di Bernardo, M H Perez, and V Amiet. Leukemoid Reaction in Infant Pertussis: Is There a Place for Hydroxyurea? A Case Report. *Front Pediatr*, 6:261, 2018. doi: [10.3389/fped.2018.00261](https://doi.org/10.3389/fped.2018.00261).

- [14] E Rossetti, L Appierto, A Meschini, G Leone, S Lazzaro, G Del Principe, R Bianchi, and S Picardo. Early Leukapheresis Depletion in an Ex-Premature with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Due to Bordetella Pertussis and Coronavirus Infection. *Blood Purif*, 49(6):758–760, 2020. doi:10.1159/000507873.
- [15] H E Rowlands, A P Goldman, K Harrington, A Karimova, J Brierley, N Cross, S Skellett, and M J Peters. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics*, 126(4):e816–27, 2010. doi:10.1542/peds.2009-2860.
- [16] N H Carbonetti. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis*, 74(7), 2016. doi:10.1093/femspd/ftw087.
- [17] M Martinez, I Rochat, R Corbelli, P Tissières, P C Rimensberger, and C Barazzone-Argiroffo. Early blood exchange transfusion in malignant pertussis: A case report. *Pediatric Critical Care Medicine*, 12(2):e107–e109, 2011. doi:10.1097/PCC.0b013e3181f3a189.
- [18] M Domico, D Ridout, G MacLaren, R Barbaro, G Annich, L J Schlapbach, and K L Brown. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pertussis: Predictors of Outcome Including Pulmonary Hypertension and Leukodepletion. *Pediatr Crit Care Med*, 19(3):254–261, 2018. doi:10.1097/PCC.0000000000001454.