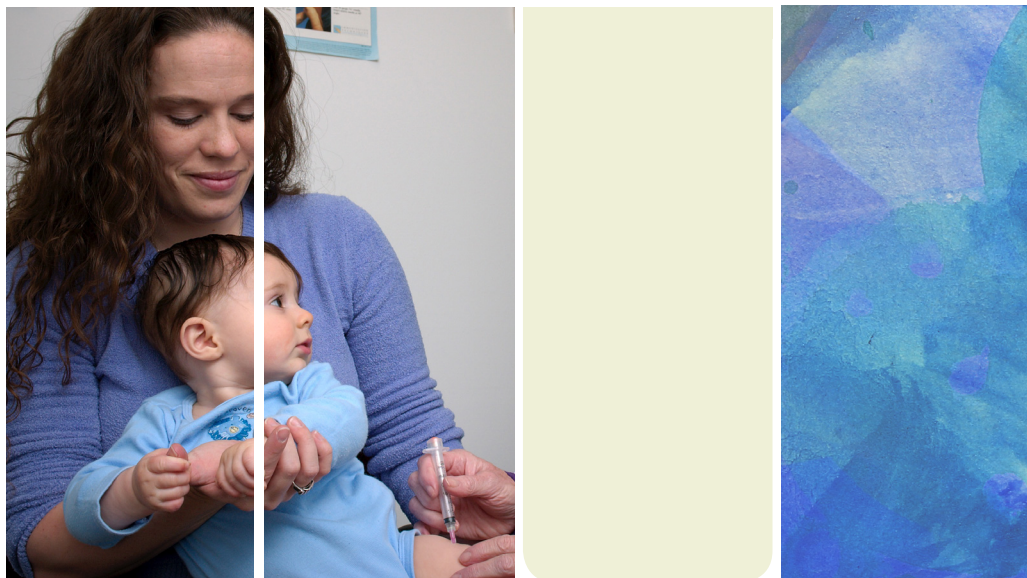


2016



Situasjonen for kikhoste blant barn under 1 år i Norge

Audun Aase

Marianne Bergsaker

Margot Einöder

Elmira Flem

Margrethe Greve-Isdahl

Hanne Nøkleby

Øystein Riise

Karin Rønning

Didrik Vestrheim

Siri Schøyen Seterelv

Jann Storsæter

Åse Strand

Situasjonen for kikhoste blant barn under 1 år i Norge

Audun Aase
Marianne Bergsaker
Margot Einöder
Elmira Flem
Margrethe Greve-Isdahl
Hanne Nøkleby
Øystein Riise
Karin Rønning
Didrik Vestrheim
Siri Schøyen Seterelv
Jann Storsæter
Åse Strand

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Smittevern, miljø og helse
Avdeling for vaksine
Januar 2016

Tittel:

Situasjonen for kikhoste blant barn under 1 år i Norge

Forfattere:

Audun Aase
Marianne Bergsaker
Margot Einöder
Elmira Flem
Margrethe Greve-Isdahl
Hanne Nøkleby
Øystein Riise
Karin Rønning
Didrik Vestrheim
Siri Schøyen Seterelv
Jann Storsæter
Åse Strand

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Rapporten kan også bestilles fra
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
publikasjon@fhi.no
Telefon: 21 07 82 00
Telefaks: 21 07 81 05

Grafisk designmal:

Per Kristian Svendsen og Grete Sømmer

Layout omslag:

Per Kristian Svendsen

Foto omslag:

Colourbox

Forord

Bakgrunnen for arbeidet er at flere industrialiserte land har sett økning i antall kikhostetilfeller etter overgang fra helcelle- til acellulær kikhostevaksine. I noen land har man de siste 5 år også hatt flere dødsfall blant barn under 1 år, og det har blitt satt i gang ulike tiltak for å øke beskyttelsen og begrense dødeligheten blant de minste og mest sårbare barna. Tiltak kan være kikhostevaksinasjon av gravide, kikhostevaksinasjon av nærkontakter og tidligere igangsetting av grunnvaksinasjon hos spedbarn.

Oppdraget har vært å hente inn informasjon om situasjonen for kikhostesykdom hos barn under 1 år i Norge, og vurdere om det er behov for endringer i våre anbefalinger eller forsterket oppfølging/overvåking utover dagens systemer.

Gruppens mandat:

- Er det, basert på tilgjengelige data, behov for å endre eksisterende anbefalinger for forebygging av kikhoste hos barn < 1 år i Norge? Bør det etableres en «grenseverdi» for når anbefalinger bør endres?
- Arbeidet skal ha fokus på:
 - Nåværende løpende overvåking gjennom MSIS og SYSVAK
 - Nåværende strategi for håndtering av kikhoste
 - Kort å beskrive «kunnskapshull» som fremkommer gjennom dette arbeidet
 - Beskrive kort pågående og planlagte aktiviteter knyttet til kikhoste

Gruppens medlemmer:

Didrik Vestrheim SMBI, Audun Aase SMBI, Karin Rønning SMAO, Margot Einöder SMAO, Åse Strand SMAO, Siri Schøyen Seterelv SMAO, Hanne Nøkleby SMLE, Jann Storsæter SMVA, Elmira Flem SMVA, Øystein Riise SMVA, Marianne Bergsaker SMVA, Margrethe Greve-Isdahl SMVA.

Innhold

Forord	3
Kikhosteovervåking i MSIS	6
Kvalitet på innrapporterte tall hos barn under ett år	8
Metode	8
Resultater	8
Kontroll av MSIS tall mot Dødsårsaksregisteret og NPR	9
Oppsummering	10
Dagens anbefalinger vedrørende kikhoste	12
Primærprofylakse - vaksinasjon	12
Sekundærprofylakse	13
Alternative vaksinasjonstiltak ved kikhosteutbrudd	14
Cocooning	14
Vaksinering av gravide kvinner i siste trimester	14
Neonatal vaksinering	15
Fremskynding av første vaksinedose	15
Anbefaling fra WHO	15
Situasjonen og tiltak i andre land	15
Finland	15
Sverige	15
Danmark	16
Andre	17
Forslag til anbefalinger	18
Pågående og planlagte forskningsprosjekter på kikhoste ved FHI	19
Forskningsprosjektet «Pertussisepidemiologi og vaksinesvikt» PDB nr. 1308	19
Forskningsprosjekt «Aktiv sykehusbasert overvåking av kikhoste hos barn under 1 år»	19
Forskningsprosjekt «Coordination of activities for laboratory surveillance of whooping cough in Member States and EEA countries»	19
Forskningsprosjekt «vaksinasjon de to første leveår»	19
Forskningsprosjekt «Seroprevalensstudie for kikhoste og andre vaksineforebyggbare sykdommer i Norge»	20
Konklusjon	21
Videre plan for oppfølging og aktuelle tiltak	22
Referanser	23

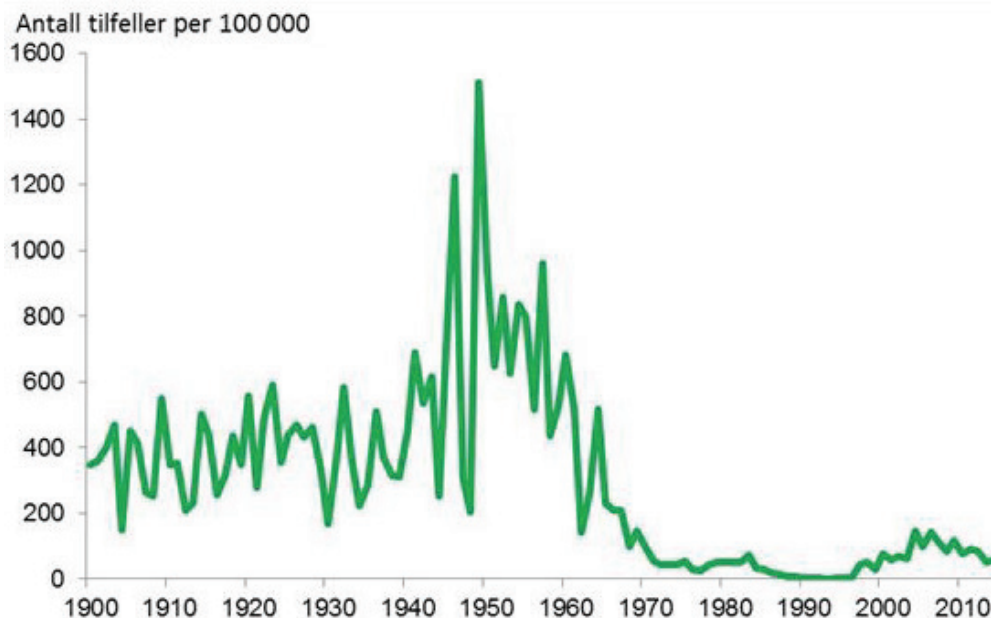
Kikhosteovervåking i MSIS

Kikhoste er en nominativt meldingspliktig sykdom i Norge. Undersøkelse og behandling er gratis ved mistanke om kikhoste. Leger og laboratorier er pliktig å rapportere inn detaljerte opplysninger om hvert enkelt tilfelle av kikhoste til MSIS. Etter MSIS-forskriften skal melding sendes både fra lege og laboratoriet samme dag som sykdommen blir oppdaget eller mistenkt, men i praksis ser vi at det nok går mer tid. Antall tilfeller av kikhoste registrert i Norge i perioden 1900-2014 er gjengitt i figur 1.

Fra 1975 til 1982 ble kikhoste rapportert med aggregerte tall, uten personopplysninger. Dvs at legene kun rapporterte inn total antall tilfeller per uke. Fra 1.1.1983 til 31.12.1991 ble kikhostetilfeller blant barn under 2 år meldt nominativt, mens tilfeller i eldre aldersgrupper fortsatt ble meldt som aggregerte tall. Fra 1.1.1992 har kikhoste vært en nominativt meldingspliktig sykdom for alle aldersgrupper.

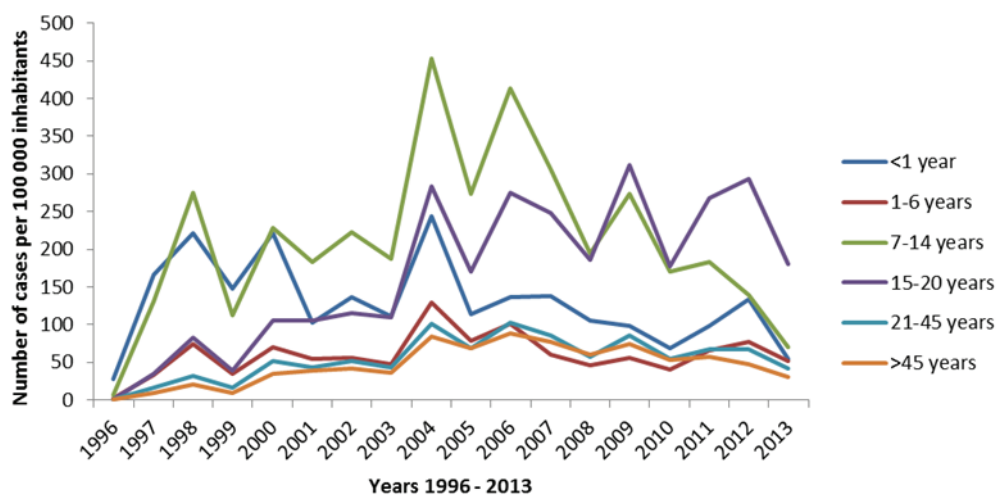
Hensikten med MSIS (§ 1-3 MSIS-forskriften) er å:

- 1) Beskrive forekomsten av smittsomme sykdommer over tid, og etter geografiske og demografiske forhold.
- 2) Oppdage og bidra til oppklaring av utbrudd av smittsomme sykdommer.
- 3) Gi råd til publikum, helsepersonell og forvaltning om smitteverntiltak.
- 4) Evaluere virkninger av smitteverntiltak.
- 5) Drive, fremme og gi grunnlag for forskning om smittsomme sykdommers utbredelse og årsaker.



Figur 1. Antall tilfeller av kikhoste per 100 000 i Norge i perioden 1900-2014.

Fra 1997 har man observert en betydelig økning i forekomst av kikhoste i Norge (figur 2). For 2014 ble det meldt ca. 3000 tilfeller.



Figur 2. Antall tilfeller av kikhoste per 100 000 fordelt på aldersgrupper i Norge i perioden 1996-2013.

Kikhoste er den hyppigst forekommende meldingspliktige sykdommen i Norge, og informasjonen fra MSIS brukes per i dag ikke til å oppdage eller oppklare utbrudd av kikhoste rundt om i landet. Tall fra MSIS publiseres jevnlig på internett (www.msis.no) og er tilgjengelig for helsepersonell og publikum både på nasjonalt, fylkes- og kommunenivå.

Sykdommen overvåkes per i dag av sykdomsansvarlig på SMAO med månedlige oppsummeringer av antall totalt, antall i aldersgruppen 0-1 år og antall innlagte i aldersgruppen 0-1 år (tabell 1 og 2).

Det gjøres årlig en kobling av MSIS og SYSVAK på vaksinestatus hos de under 2 år som er meldt med kikhoste. Resultatene av koblingen og siste års trend publiseres i den årlige barnevaksinasjonsrapporten. Det uttalte målet med vaksinerings mot kikhoste i Norge er å forhindre alvorlig sykdom hos barn under to år.

Tabell 1. Antall tilfeller av kikhoste i Norge 2005-2014 etter aldersgrupper

Aldersgruppe	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
0-1 år	92	118	106	86	89	60	92	118	56	85
2-6 år	301	376	221	167	205	153	252	296	202	313
7-14 år	1378	2063	1521	967	1363	842	902	688	340	475
15-19 år	543	893	832	626	1106	637	986	1082	661	672
over 19 år	2174	3125	2698	2041	2779	1898	2173	2064	1349	1487
Totalt	4488	6575	5378	3887	5542	3590	4405	4248	2608	3032

Kilde: Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS)

Tabell 2. Antall sykehusinnleggelses og meldte dødsfall knyttet til kikhoste i Norge 2005-2014

År	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Totalt antall innleggelses	59	64	66	49	62	32	38	65	63	119
- Antall under 1 år	38	38	39	36	36	22	26	20	15	22
Innleggelses i forhold til antall barn <1 år med kikhoste (%)	58 %	49 %	48 %	58 %	60 %	51 %	43 %	25 %	44 %	41 %
Meldte dødsfall	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Kilde: Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS)

Kvalitet på innrapporterte tall hos barn under ett år

En evaluering av det norske overvåkingssystemet for kikhoste, for perioden 1996-2014 er i ferd med å slutføres. Evalueringen har sett på datakvalitet og «timeliness»(rapporteringsforsinkelse), for å vurdere påliteligheten av dataene som brukes for å estimere forekomst og effektivitet av vaksinasjonsprogrammet i Norge. I denne rapporten, om «Situasjonen for kikhoste blant barn under 1 år i Norge», presenteres kun informasjon om barn under ett år, med fokus på antall og alvorlighetsgrad av sykdommen. En fullstendig oversikt for alle aldersgrupper, med flere variabler, finnes i evalueringsrapporten.

Metode

For å vurdere datakvaliteten beregnet vi:

- andelen tilfeller som oppfylte MSIS meldingskriteriene for kikhoste (valid laboratorieresultat eller valid symptombeskrivelse kombinert med kjent epidemiologisk link)
- andelen tilfeller som ble rapportert av både kliniker og laboratoriet
- Kompletthet og validitet av følgende variabler: «Vaksinasjonsstatus», «Innlagt sykehus», «Utfall av sykdommen» og «Input» (tilfellet meldt av lege, ved laboratoriet eller begge deler). En variabel ble ansett komplett hvis feltet var fylt ut og ansett som valid bortsett fra når informasjonen var urimelig eller variabelen var utfyllt med "ukjent".
- For å evaluere rapporteringsforsinkelse (Timeliness) beregnet vi gjennomsnittlig tid (median med 25 %- og 75 % percentiler) fra dato for prøvetaking til dato for registrering i MSIS.

Resultater

- Andel tilfeller som oppfyller MSIS meldingskriteriene for kikhoste.

Fra 1996 til 2014 ble totalt 1424 tilfeller av kikhoste hos barn under 1 år meldt inn til MSIS. Av disse oppfylte 1381 (97 %) meldingskriteriene. Alle disse tilfellene var laboratoriebekreftet. Av de siste 43 (3 %) hadde 17 valid klinisk informasjon, men hverken laboratorieinformasjon eller informasjon om epidemiologisk link. For de siste 26 var det ufullstendig klinisk og/eller laboratorieinformasjon. Informasjon om epidemiologisk link er ikke en enkelt variabel i MSIS, men skrives inn i rubrikken for tilleggsinformasjon, og er ikke umiddelbart enkel å ta ut i større materialer.

b) Andel tilfeller meldt fra både kliniker og laboratoriet.

Av totalt 1424 tilfeller av kikhoste under 1 år var 1168 (82 %) meldt fra både kliniker og laboratoriet, 156 (11 %) var bare meldt fra laboratoriet og 100 tilfeller (7 %) var bare meldt fra kliniker.

Til sammenlikning, for alle tilfeller av kikhoste fra 1996 til 2014, var 39 % meldt både fra kliniker og laboratoriet, 59 % bare fra laboratoriet og 2 % bare fra kliniker.

c) Variabelen «Sykdomsutfall» var fylt ut hos 1175 (83 %) av tilfellene, hvorav 181 (15 %) var fylt ut med «ukjent». «Vaksinasjonsstatus» var fylt ut hos 90 % av tilfellene, hvorav 88 % ble betraktet som valide. Vi har ikke sammenliknet oppgitt vaksinasjonsstatus i MSIS med vaksinasjonsstatus i SYSVAK i denne rapporten. For variabelen «sykehusinnleggelse» var 97 % av meldingene komplette, og 94 % av meldingene vurdert som valide.

d) For rapporteringsforsinkelse (timeliness) ble gjennomsnittlig tid fra prøvedato til data ble registrert i MSIS beregnet. Gjennomsnittlig tid for perioden 1996-2014 var 10 dager, og median 6 dager (p25=0 dager; p75=12 dager).

Tabell 3. Antall meldte tilfeller av kikhoste hos barn under 1 år og median tid mellom prøvedato og registreringsdato per år i Norge 2005–2015

År	Antall tilfeller	Median tid mellom prøvedato og registreringsdato
2005	65	10 [8;13]
2006	78	9 [7;13]
2007	81	8 [6;11]
2008	62	8 [7;11]
2009	60	9 [7;14]
2010	43	10 [7;15]
2011	61	17 [10;28]
2012	81	13 [7;22]
2013	34	12 [7;15]
2014	54	8 [6;17]
Total	619	6 [0;12]

Kontroll av MSIS tall mot Dødsårsaksregisteret og NPR

I perioden 1982 til 2014 er det til MSIS rapportert om 4 dødsfall pga. kikhoste hos barn < 1 år. Ett i 1995, ett i 1999, ett i 2003 og ett i 2004. Det er ikke rapportert noen dødsfall pga. kikhoste til MSIS de siste 10 årene.

For å validere dette ble det bedt om tall fra Dødsårsaksregisteret, for 2008-2014. Dødsårsaksregisteret publiserer ikke tall for 2014 før 04.11.2015, men i perioden 2008-2013 er det ingen registrerte dødsfall med underliggende dødsårsak kikhoste (ICD-10 koder A37.0, A37.1, A37.8 eller A37.9) blant barn < 1 år. Dette samsvarer med informasjonen registrert i MSIS.

Det ble innhentet data fra norsk pasientregister (NPR) perioden 2008-2014 på barn under ett år med minst en av de følgende ICD 10 kodene:

- A37.0 Kikhoste som skyldes Bordetella pertussis
- A37.1 Kikhoste som skyldes Bordetella parapertussis
- A37.8 Kikhoste som skyldes andre spesifiserte bordetella arter
- A37.9 Uspesifisert kikhoste

Dataene fra NPR ble så koblet med dataene fra MSIS i samme tidsperiode via fødselsnummer. De tilfellene fra NPR som ikke hadde fødselsnummer (og dermed ikke aldersvariabel) ble ekskludert.

Totalt 479 tilfeller ble inkludert, hvorav 148 (31 %) var registrert i både NPR og MSIS. 245 tilfeller (51 %) var bare registrert i MSIS, og 86 tilfeller (18 %) var bare registrert i NPR. At 51 % bare var registrert i MSIS er som forventet, da en god del tilfeller i denne aldersgruppen ikke legges inn på sykehus.

Tabell 4 Informasjon om sykehusinnleggelse blant tilfeller registrert både i MSIS og NPR

	MSIS Ikke innlagt	MSIS Innlagt	MSIS Mangler info	Totalt
NPR Ikke innlagt	18	6	0	24
NPR Innlagt	22	101	1	124
Totalt	40	107	1	148

Av de 148 tilfellene som var registrert i både MSIS og NPR hadde 119 (80 %) samme innleggelsesinformasjon. Av de 86 tilfellene som er registrert i NPR, men ikke i MSIS, hadde 64 (74 %) kikhoste som en av to hoveddiagnoser ved sykehusinnleggelse, og burde vært meldt til MSIS. 22 tilfeller er registrert som «innlagt» i NPR, men som «ikke innlagt» i MSIS, tilfellene kan ha bli varslet til MSIS før sykehusinnleggelse. Fordelingen på de fire ulike pertussis ICD10 kodene er for øvrig foreløpig ikke undersøkt, og koden «A37.9 Uspesifisert kikhoste» kan eventuelt forklare noe av diskrepansen observert. Av de 245 tilfellene som bare var registrert i MSIS og ikke i NPR var 70 tilfeller registrert som «innlagt», noen av disse kan være blant de tilfellene som ble ekskludert fra NPR pga. manglende alder/ fødselsnummer. De kan også være registrert som innlagt i NPR med annen diagnose enn de nevnte ICD-10 kodene.

Av de 148 tilfellene registrert i både NPR og MSIS var det ett tilfelle registrert som dødsfall i NPR, men ikke i MSIS i 2009. Lege ved SMAO har tatt kontakt med lege ved barneavdelingen og gått gjennom journal. Konklusjonen ble at dette var et barn med flere sykdommer, og at kikhoste ikke var dødsårsak.

Oppsummering

Antall tilfeller av kikhoste under 1 år og antall barn under 1 år som innlegges i sykehus har ligget ganske stabilt i Norge de siste årene. I motsetning til andre land utgjør barn under ett år en svakt synkende andel av totale innleggelser pga. kikhoste, årsaken til dette er uklar.

Det er en høyere andel MSIS meldinger fra klinikere hos barn under ett år enn for alle aldersgrupper, noe som kan tyde på at klinikere tar kikhoste hos de minste alvorlig. Det er likevel et forbedringspotensiale i å få inn klinikermeldinger.

97 % av MSIS meldingene på barn under ett år er laboratoriebekreftet. Det er ikke registrert dødsfall av kikhoste i Dødsårsaksregisteret eller NPR for perioden 2008-2013. Dette er i samsvar med MSIS.

Når vi ser på MSIS meldingene alene er det relativt høy kompletthet og validitet på variablene «sykehusinnleggelse» og «Utfall», noe lavere på «vaksinestatus». Vi vet fra tidligere koblinger mellom MSIS og SYSVAK at informasjonen i MSIS ikke alltid er korrekt. Det er mulig å gjennomføre hyppigere koblinger mellom MSIS og SYSVAK, samt føre resultatene av koblingen tilbake til MSIS for å øke kvaliteten på denne variabelen.

Rapporteringsforsinkelse, «timeliness», har vært synkende fra 2012, hvis vi ser på median. Da det har vært ulike rutiner for registrering de tidligere årene er det for denne gruppens mandat viktigst å fokusere på de siste årene (les mer i evalueringsrapporten). Variablen «innlagt» registreres sammen med prøvedato, slik at resultater for denne variabelen vil være relativt raskt tilgjengelig, mens «utfall» ikke vil bli registrert før klinikermelding mottas, og kan ofte også være ukjent ved klinikers meldingstidspunkt. Det er svært sjelden at klinikermelding kommer før laboratoriemelding.

Ved sammenstilling av data fra MSIS og NPR for perioden 2008-2014, finner vi 64 tilfeller av barn under ett år som er registrert som sykehusinnlagt i NPR med kikhoste som en av to hoveddiagnoser, men som ikke er registrert i MSIS. Disse tilfellene bør vi se nærmere på for å se om vi kan finne et forbedringspotensiale for å øke meldedekningen. Spesielt med tanke på overvåking av barn under ett år må vi tilstrebe at variabelen «sykehusinnlagt» blir så komplett og valid som mulig. 22 tilfeller er registrert som «innlagt» i NPR men som «ikke-innlagt» i MSIS. Så fremt vi ønsker å ha et overvåkingssystem med så lav rapporteringsforsinkelse som mulig, kan det være vi må akseptere en slik diskrepans.

Det er relativt raskt og ukomplisert å be om årlig oppdaterte aggregerte tall fra dødsårsaksregisteret på antall barn under ett med kikhoste som dødsårsak. Kobling av data fra NPR gir en mulighet til å finne noen flere sykehusinnlagte som ikke er meldt til MSIS, men er arbeidskrevende, og erfaringer fra tidligere koblinger av data f.eks. fra tuberkuloseregisteret og NPR viser at NPR ikke nødvendigvis representerer noen gullstandard.

Dagens anbefalinger vedrørende kikhoste

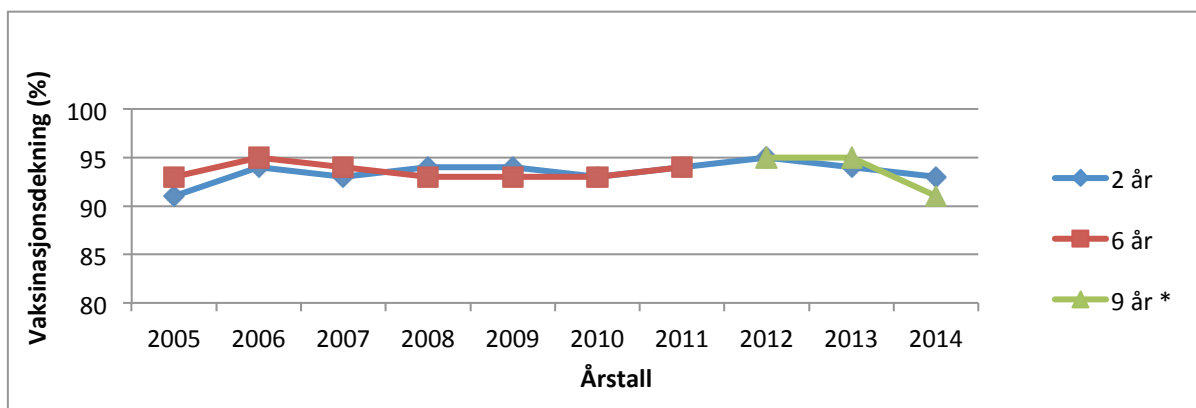
Utbrudd av kikhoste forebygges ved vaksinasjon (primærprofylakse) og antibiotika (sekundærprofylakse ved eksponering til spesielt utsatte pasienter).

Primærprofylakse - vaksinasjon

Vaksine mot kikhoste inngår i barnevaksinasjonsprogrammet i form av acellulær kikhostevaksine med antigenene pertussistoksin (PT), filamentøst hemagglutinin (FHA) og pertaktin (PRN), og er en del av kombinasjonsvaksinen som gis ved 3-, 5- og 12-månedersalder (2+1-regime). Barn som har fått disse 3 vaksinedosene første leveår anses som fullvaksinerte. I tillegg til booster-dosen ved 12-månedersalder, gis nye booster-doser ved 7-8-årsalder (2.klasse) og 15-16-årsalder (10.klasse). Booster-dosen som for tiden brukes i 2.klasse inneholder kun kikhosteantigenene PT og FHA.

I Norge har spedbarnsvaksinering ved 3-, 5-, og 12-månedersalder vært i programmet siden 1998, og før dette ble det også anvendt lignende program med to primærvaksinasjoner og første booster-dose ved 10-månedersalder. Program med 2 fremfor 3 primærvaksinasjoner er basert på produktdokumentene fra utprøvingene, og har vist beskyttende effekt av ved et slikt vaksinasjonsregime. Det har heller ikke vært behov for å endre programmet til tidligere start eller flere primærvaksinasjoner så lenge vaksinasjonsdekning er høy og forekomst av sykdommene vi vaksinerer mot er lav. Det har vært jevnt høy oppslutning om spedbarnsvaksinering i Norge.

Vaksinasjonsdekning for kikhostevaksine er vist i figur 3.



Kilde: Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK)

Figur 3 Vaksinasjonsdekning (%) for kikhostevaksine 2005-2014

*Fra 2012 oppgis vaksinasjonsdekningen for 9-åringer istedenfor 6-åringer. Endringen er gjort for å kunne følge vaksinasjonsdekningen for 4.dose DTP-polio som blir gitt i 2.klasse

Ved utbrudd kan vaksine gis til barn under 2 år som ikke har fått alle sine spedbarnsdoser dersom det er mer enn 4 uker siden forrige vaksinedose. Et familiemedlem eller nærkontakt som er delvis vaksinert, vil også ha nytte av en ny dose kikhostevaksine i en eventuell inkubasjonsperiode. For fullvaksinerte barn under 5 år, eller for andre barn og voksne som har fått boostervaksine siste 5 år, er det ikke aktuelt å tilby vaksine ved utbrudd.

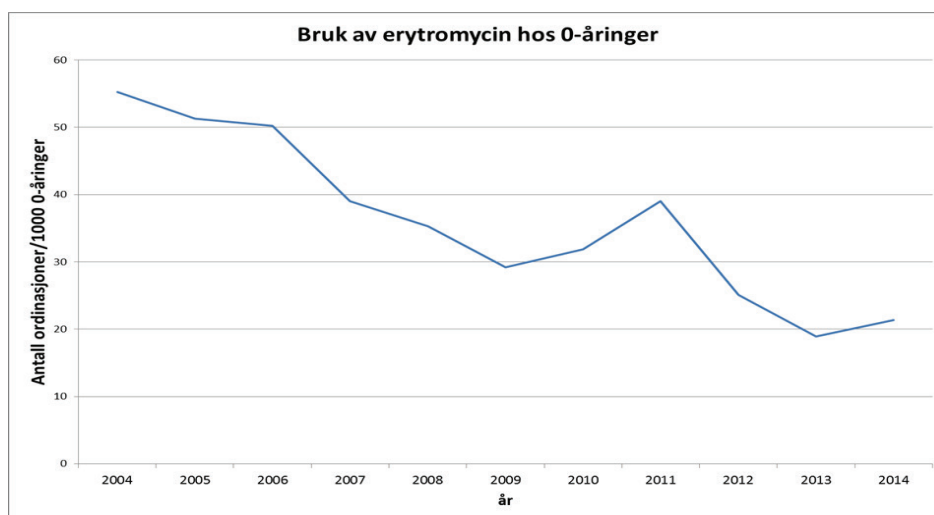
Studier har vist at den første dosen med kikhostevaksine effektivt beskytter mot død forårsaket av kikhoste, selv om den ikke kan beskytte mot sykdom [1, 2]. Dette krever riktignok at dosen er gitt minst 14 dager før symptomdebut. Dette viser at det er svært viktig å starte vaksinerings ved anbefalt alder, og unngå forsinkelser. Spedbarnsvaksinerings i Norge starter senere enn de fleste andre land i verden, hvor første dose gis ved 6- eller 8-ukersalder. Gjennomgang av norske tall viser at ett av fire spedbarn ikke mottar første vaksinedose innen 7 dager etter anbefalt alder, og at 6.4% er forsinket med en måned eller mer. Det betyr at de yngste barna kan oppnå tidligere beskyttelse dersom dagens anbefalinger følges, også for de premature.

Sekundærprofylakse

Risiko for å dø av kikhoste reduseres hvis et barn har fått en dose kikhostevaksine, og uvaksinerte barn skal derfor tilbys første dose med kikhostevaksine selv om barnet er i en eventuell inkubasjonsperiode for sykdommen [1, 2]. Vaksinen vil da ha liten effekt på sykdomsforløpet, men kan forhindre dødsfall dersom man får gitt den tidlig nok. Hos barn som er under 2 år og har fått ingen eller kun første vaksinedose, anbefales derfor profylaktisk behandling med erytromycin som kan forhindre sykdom eller mildne og forkorte forløpet av kikhoste.

Dersom det i en husstand hvor det er påvist et tilfelle av kikhoste er spesielt sårbare personer som uvaksinerte eller delvis vaksinerte barn under 2 år, og ubeskyttede personer (uansett alder) med alvorlig astma, medfødt hjertefeil eller nedsatt immunforsvar, anbefales det å gi erytromycin profylakse til alle ikke-beskyttede husstandsmedlemmer, både voksne og barn. Dersom det har gått mer enn 6 uker fra primærkasus i familien ble syk og ingen andre familiemedlemmer har vist tegn til sykdom, har det lite hensikt å gi erytromycinprofylakse til andre familiemedlemmer. Ved graviditet bør erytromycin unngås under første trimester.

Tall fra reseptregisteret i Norge viser at bruk av erytromycin til barn under 1 år øker ved større utbrudd, noe som kan tyde på at anbefalingene om profylaktisk bruk av erytromycin følges (figur 4). Med hjemmel i smittevernloven tilbys gratis undersøkelse og behandling ved mistanke om kikhoste til alle aldersgrupper, og det kan være bidragende til at vi ikke har sett samme økning i kikhostetilfeller blant de minste barna i Norge de siste årene sammenlignet med for eksempel Sverige og Storbritannia.



Figur 4: Reseptregisteret: Forskrivning av erytromycin til barn under 1 år 2004-2014

Alternative vaksinasjonstiltak ved kikhosteutbrudd

De senere år har flere vestlige land, som primært vaksinerer med acellulær pertussisvaksine, hatt større utbrudd av kikhoste. Forskjellige strategier [3] har blitt forsøkt for å beskytte de minste barna mot alvorlig kikhoste:

Cocooning

Vaksinering av nærkontakter til nyfødte barn for å hindre smitte til den nyfødte. Studier i Nederland (ref de Greeff et al Clin Infect Dis 2010) har vist at spedbarn smittes med kikhoste av sine foreldre i opptil 55% av tilfellene, i Australia har tre tilsvarende studier antydnet at spedbarn smittes av foreldrene i henholdsvis 24%, 51% og 52% av tilfellene [4] [5] [6]. Andre har vist at søsken er smitekilde i 35,5% [7] og 36% [4] av tilfellene med kikhoste i spedbarnsalder. Den siste av disse to studiene viste at 16 av 20 spedbarn smittet av søsken, hadde søsken i alderen 3 til 4 år. Disse tallene tyder på at oppvaksinering av nærkontakter/foreldre vil kunne forhindre mange tilfeller av kikhoste blant spedbarn. Søskenvaksinering i Norge blir ivaretatt av barnevaksinasjonsprogrammet, og programmet har høy oppslutning. Når det gjelder vaksinering av andre nærkontakter, viser det seg imidlertid at dette er vanskelig å implementere fordi helsevesenet ikke har naturlige møtepunkter for alle nærkontakter, i tillegg til at viktigheten av vaksinasjon ikke blir godt nok kommunisert eller forstått. Vaksinering av mor alene post-partum har ikke vist effekt i å hindre kikhoste blant spedbarn [8].

Vaksinering av gravide kvinner i siste trimester

Rasjonalet for vaksinering av gravide er at vaksinerte individer får topp i antistoffnivå innen 1 måned etter vaksinering, og at antistoffer (IgG) krysser placenta i siste trimester. Vaksineprodusentene har ved utprøving av vaksinene ikke undersøkt påvirkning av foster eller utfall av svangerskap ved kikhostevaksinering i svangerskap, men flere nyere studier tyder på vaksinasjon mot kikhoste i svangerskapet er trygt [9] [10] [11]. Studier har vist at barn av mødre vaksinert i siste trimester har høyere antistoffnivå mot pertussisantigener ved fødsel enn barn av uvaksinerte mødre [12], og at barn av vaksinerte mødre har lavere sannsynlighet for å bli syke av pertussis og for sykehusinnleggelse enn barn av mødre som ikke er vaksinerte [13]. Beskyttelsen varer i ca 6-8 uker etter fødsel (halveringstid for maternelle antistoffer mot PT er 6 uker) – i den perioden barnet ellers ville vært ubeskyttet mot pertussis fordi det er for ungt til selv å bli vaksinert. Motforestillinger mot en slik strategi er 'immune blunting' av barnets immunrespons mot senere pertussisvaksine og andre CRM-holdige vaksiner [14]. Spedbarn som har antistoffer mot pertussis ved tidspunkt for første vaksinasjon med helcellevaksine har vist å ha lavere respons på vaksine enn barn som ikke har slike antistoffer [15]. Dette har blitt forklart ved umodent neonatalt immunapparat, og forstyrrelse av barnets immunrespons av sirkulerende maternelle antistoffer. For acellulær vaksine skal ikke maternelle antistoffer ha innvirkning på vaksineeffekt [16] [15], men nyere studier har vist at barnets immunitet også kan påvirkes når mor er vaksinert med acellulær vaksine i siste trimester. Disse studiene har vist at barna oppnår lavere antistoffnivå mot PT etter spedbarnsvaksinering sammenlignet med kontrollgruppen der mor ikke ble vaksinert i svangerskapet [14, 17] Ingen land som har innført vaksinering av gravide har 2+1-regime til spedbarn.

Neonatal vaksiner

Noen muse-studier tyder på at nyfødte har dårlig immunrespons på pertussisvaksine fordi de har umoden T-cellefunksjon og derfor svak T-hjelpecellestimulering til B-cellene for antistoffproduksjon. Imidlertid får man induksjon av pertussis-spesifikke antistoff-sekreserende celler og memory-celler, slik at man får en rask antistoffstigning ved neste vaksinedose. [18]. Imidlertid har studier hos mennesker med acellulær vaksine ikke vist samme effekt [19]. Her resulterte en vaksinedose (acellulær vaksine) gitt til nyfødte barn i lavere antistoffnivå ved senere vaksinedoser sammenlignet med kontrollgruppen.

Fremskynding av første vaksinedose

Pertussisvaksine er pr i dag godkjent for bruk fra 6-ukersalder, og brukes i program ved denne alder bl.a. i EPI-program ledet av WHO/GAVI. Effekt av dette vaksinasjonsregimet forutsetter at det gis 3 doser i første levehalvår. Etter norsk program er vaksine gitt fra 8-ukersalder godkjent som første dose i 2+1 regime. Ved utbrudd kan første dose fremskyndes for å gi tidligere beskyttelse. I en modellingsstudie fra Australia [20] i 2011 er det beregnet effekt av fremskynding av første vaksinedose fra 8-ukersalder til 6-ukersalder. Det ble beregnet at en fremskynding kunne redusere antall kikhostetilfeller med 8% og antall innleggelser med 9% i sesonger uten epidemier, noe større gevinst i sesonger med epidemier. I tillegg ville fremskyndning av vaksinasjon til 6-ukersalder bety at dette ville ha vært tidsnok til at vaksine var gitt 10 dager før meldte diagnosetidspunkt hos 4 av 11 meldte dødsfall i studieperioden.

Anbefaling fra WHO

På møte i WHO's Scientific Advisory Group of Experts in Immunization (SAGE) i april 2015 ble vaksinasjonsregimer for å hindre kikhoste hos spedbarn diskutert. Det ble fremlagt en rapport beregnet for vaksinasjonsprogram i lavinntektsland som konkluderte med at vaksine gitt ved 6 uker, 10 uker og 14 uker var bedre enn et program med tidspunktene 6 og 10 uker og 9 måneder. Hovedbegrunnelsen var imidlertid at program med senere/mer spredte doser sannsynligvis ville få dårligere oppslutning. Det viktigste momentet sett fra vårt synspunkt var at land som hadde et fungerende vaksinasjonsprogram, burde ha en meget god grunn for å vurdere endringer. Begrunnelsen må være sterk noe til å veie opp for den risikoen for lavere vaksinasjonsdekning og problemer med oppfølging som følger en programendring.

Situasjonen og tiltak i andre land

Finland

Finlands gir kikhostevaksine ved 3, 5 og 12 måneder som Norge. De har registrert lav forekomst av kikhoste hos barn under 5 år de siste årene (hhv. 22 tilfeller i 2013 og 32 tilfeller i 2014).

Sverige

I Sverige har man 2014-2015 sett økende forekomst av kikhoste og tre kikhostedødsfall blant spedbarn. Den svenske Folkhälsomyndigheten har i et prosjekt tatt fram evidensbasert underlag for hvordan beskyttelsen for de minste barna (0-6 måneder) kan optimeres og forbedres.

Man har gjort en systematisk litteraturgjennomgang [21] med utgangspunkt i definerte spørsmål, som alle gjelder forekomst av kikhoste hos spedbarn 0-6 måneder. Spørsmålene og svarene følger:

Kan man gjennom strikt å følge vaksinasjonsprogrammet redusere forekomsten av kikhoste? Kan tidligere-legging av første vaksinedose redusere forekomsten av kikhoste?

Svar: Det finnes rimelig sterkt vitenskapelig underlag for at denne intervensjonen har effekt (3 pluss i GRADE).

- Kan man gjennom neonatal vaksinasjon (0-28 dager) redusere forekomsten av kikhoste? Svar: Det finnes rimelig sterkt vitenskapelig underlag for at denne intervensjonen har effekt (3 pluss i GRADE), men de tolkningsbare studiene handlet alle om helcell- kikhostevaksine.
- Kan man gjennom kokongstrategi, dvs vaksinasjon av husholdsmedlemmer, redusere forekomst av kikhoste? Svar: Det finnes begrenset vitenskapelig underlag for at denne intervensjonen har effekt (2 pluss i GRADE).
- Kan man gjennom å vaksinere gravide kvinner redusere forekomst av kikhoste? Svar: Det finnes begrenset vitenskapelig underlag for at denne intervensjonen har effekt (2 pluss i GRADE).
- Kan 75 % dekningsgrad av kikhostebooster ved 4-7 år redusere forekomst av kikhoste? Svar: Det finnes rimelig sterkt vitenskapelig underlag for at denne intervensjonen har effekt (3 pluss i GRADE).
- Kan 75 % dekningsgrad av kikhostebooster ved 13-19 år redusere forekomst av kikhoste? Svar: det finnes utilstrekkelig vitenskapelig underlag for at denne intervensjonen har effekt (1 pluss i GRADE).
- Kan posteksposisjonsprofylakse med antibiotika redusere forekomst av kikhoste? Svar: Det finnes rimelig sterkt vitenskapelig underlag for at denne intervensjonen har effekt (3 pluss i GRADE).

Danmark

Danskene har kikhostevaksine i program ved 3-, 5- og 12-månedersalder, og boostere ved 5 og 16 år. I Danmark brukes kombinasjonsvaksine produsert av SSI, som inneholder acellulær kikhostevaksine med kun pertussistoksin (PT) som antigen.

Danmark hadde flere tilfeller av kikhoste i 2014 (847 tilfeller) enn i 2013 (484 tilfeller), men færre enn i 2012 (980 tilfeller)[22]. De fleste tilfellene ble meldt i områdene København og Nord-Sjælland. De fleste tilfellene var blant barn under 1 år (71 tilfeller) og barn/ungdom i alderen 10-19 år (244 tilfeller). Blant barn under 1 år var 51 tilfeller uvaksinert, mens 8 hadde fått 3 doser kikhostevaksine. Blant barn under 2 år (90 tilfeller tilsammen), ble 63 innlagte en eller flere dager. Blant de minste under 4-månedersalder ble 47 av 51 pasienter innlagt. Det ble ikke registrert noen dødsfall.

Danmarks smittevernmyndigheter understreker viktigheten av at tidspunkt for vaksinasjon overholdes, og at retningslinjer for profylaktisk bruk av antibiotika til barn under 2 år som utsettes for kikhostesmitte følges. Utover dette er det ikke satt i gang tiltak for å redusere forekomst av kikhoste.

Andre

I California, USA ble det rapportert utbrudd i 2010 med over 9.000 tilfeller, og 10 dødsfall blant spedbarn. Deretter hadde de et nytt utbrudd i 2014 med rundt 10.000 tilfeller, og 3 dødsfall blant spedbarn. Dette året hadde like mange kikhostetilfeller blant spedbarn som før innføring av vaksine 70 år tidligere med 174,6 tilfeller blant 100.000 i aldersgruppen <12 måneder (men nå mer sensitiv diagnostikk enn tidligere). Før utbruddet i 2010 anbefalte amerikanske helsemyndigheter å oppvaksinere nærkontakter av spedbarn ('cocooning'), men rådet har vist seg å være vanskelig å implementere både i USA og andre land som har hatt tilsvarende anbefalinger. Etter dette har Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) i USA i 2011 gått over til anbefaling om vaksinerings av gravide kvinner i siste trimester, mellom svangerskapsuke 27-36[23]. I 2012 utvidet de anbefalingen til å gjelde gravide kvinner i alle svangerskap[24] – ettersom antistoffnivået avtar innen 1 år etter vaksinerings og man ikke kan påregne overgang av antistoffer til placenta i tilstrekkelige mengder i påfølgende svangerskap. Studier har vist at vaksinasjonsdekningen er varierende men stort sett lav – ca 25%. Dette skyldes bl.a. manglende dekning for vaksineutgifter til gravide i helseforsikringsordninger og mange private obstetrikklivninger som ikke har vaksine tilgjengelig på kontorene sine (logistikktfordringer). I henhold til amerikanske retningslinjer, skal spedbarnsvaksinerings mot kikhoste begynne ved 2-månedersalder.

Storbritannia og Wales innførte også vaksinerings av gravide i oktober 2012 etter at de også hadde økning i antall tilfeller kikhoste siste året med 14 dødsfall blant 429 tilfeller hos spedbarn. Storbritannia anbefaler vaksinerings av gravide i siste trimester mellom uke 28 og 38, og grunnet offentlig kostnadsdekning av vaksinasjonsutgifter og kontroller hos allmennleger som også har ansvar for annen vaksinasjon, fikk de raskt ca 60% vaksinasjonsdekning. Storbritannia og Wales starter spedbarnsvaksinerings ved 8-ukersalder. I en case-control studier gjort i 2012-2013[13] ble det vist at vaksinerings av gravide gir 91% vaksineeffektivitet mht redusert forekomst av sykdom og innleggelse hos spedbarn <8-ukersalder i gruppen der mor ble vaksinert sammenlignet med kontrollgruppen.

I en oppfølgingsstudie fra Victoria, Australia, redegjøres det for cocooning etter økende antall tilfeller av kikhoste blant spedbarn under 12 måneder og ungdom i alderen 15-24 år i årene 2008-2012[25]. Fra juni 2009-juni 2012 ble det tilbud om gratis kikhostevaksine til foreldre av nyfødte barn ('cocooning'). Vaksinedekning i foreldregruppen ble fulgt opp i en spørreundersøkelse hvor det fremkommer at 76 % av foreldrene har blitt vaksinert mot kikhoste i forbindelse med fødselen til deres nyeste barn (80 % av mødrene, 70 % av fedrene). De fleste mødrene (65 %) ble vaksinert på sykehus eller innen barnet var 2 uker gammelt, mens fedrene ble oftest vaksinert hos fastlege, og vaksinasjon skjedde under svangerskapet (25 %) eller innen barnet var 2 uker gammelt (29 %). Cocooning-programmet ble avsluttet i 2012 samtidig med avtagende kikhoste-epidemi, og grunnet manglende kost-nytte av tiltaket. Fra 1.juni 2015 er det imidlertid innført tilbud om gratis kikhostevaksinerings av gravide i siste trimester (svangerskapsuke 28-32) i alle svangerskap, samt deres partnere, i hele Australia.

Flere andre industrialiserte land, bl.a. Belgia og Israel, har innført rutinemessig tilbud om kikhostevaksinerings til gravide i siste trimester.

Forslag til anbefalinger

- FHI bør årlig be om aggregerte tall fra dødsårsaksregisteret på antall barn under to år med kikhoste som dødsårsak.
- Per 01.01.2015 pures det på manglende klinikermelding ved laboratoriemeldt kikhoste for alle aldersgrupper. Purring sendes ut hver 4 mnd. Denne purringen bør opprettholdes for å sikre at kliniske opplysninger som utfall og sykehusinnleggelse er så komplett som mulig i MSIS.
- Per i dag oppdateres ikke informasjon i MSIS etter at MSIS og SYSVAK er koblet for barn under 2 år årlig. En tilbakeføring av korrekt vaksinasjonsstatus på sykdomstidspunktet vil være en ytterligere kvalitetsøkning av MSIS.
- Ved den årlige analysen av kikhoste til barnevaksinasjonsrapporten bør også rapporteringsforsinkelse (timeliness) fra år til år følges. Hvis rapporteringsforsinkelsen for denne gruppen skulle øke i særlig grad vil det innebære konsekvenser for FHIs mulighet til å følge sykdomsutviklingen hos barn < ett år tett fra måned til måned.
- Oppfølging av forsinkelser i vaksinasjon, med vekt på forsinkelser av første dose.
- For å sikre at det regelmessig gjøres vurderinger av eventuelle endringer av insidens hos barn under ett år bør det kvartalsvis legges frem overvåkingstall for barnevaksinasjonsprogrammet, på totalt antall tilfeller med kikhoste, tilfeller hos barn < 1år og tilfeller sykehusinnlagt < 1 år.
- Overvåke vaksinesvikt ihht SYSVAK-forskriften. MSIS må melde tilfeller ved mistenkt vaksinesvikt ved kikhoste hos vaksinerte barn under 2 år til avd. for vaksine, som så kan innhente journal. Vaksinesvikt regnes som en uønsket hendelse etter vaksinasjon, og skal meldes og følges opp av avd. for vaksine. Meldte dødsfall av kikhoste hos barn som har blitt vaksinerte skal også meldes, slik at journal og eventuell obduksjonsrapport kan innhentes.
- Samarbeid med Rettsmedisinsk avdeling – innføre kikhoste i rutinetestpanel ved SIDS. Arbeidsgruppen har hatt kontakt med Rettsmedisinsk avdeling, og har avtale om å innføre kikhoste som en del av luftveispanelanalyse som gjøres ved SIDS. Rettsmedisinsk avdeling er også minnet på om meldingsplikt dersom det er barn de får inn til undersøkelse som nylig har gjennomgått vaksinasjon. MGI blir invitert til faste kasusmøter på Rettsmedisinsk avdeling for å følge dette opp.
- Kartlegge og sammenligne diagnostisk tilbud og bruk av PCR-diagnostikk for kikhoste ved mikrobiologiske laboratorier i Norge. For å vurdere om det er behov for endringer i anbefalinger for diagnostikk er kunnskap om antall analyser som utføres på prøver fra henholdsvis polikliniske og innlagte pasienter er nyttig. Videre er det nyttig med kunnskap om hvilke tester som benyttes for pertussis PCR, om analysen inngår i «luftveispakke» der flere luftveisagens kan påvises i samme analyse. PCR analyser brukt for diagnostikk av pertussis har høy sensitivitet for å påvise *Bordetella* spp., men en spesifikk identifikasjon til species nivå (*B. pertussis*) er utfordrende og krever flere analyser. En kartleggingsundersøkelse er foreslått gjennomført ved en elektronisk spørreundersøkelse til mikrobiologiske laboratorier (Questback), mens kunnskap om analysenes sensitivitet og spesifisitet kan belyses gjennom en ringtestutsendelse

Pågående og planlagte forskningsprosjekter på kikhoste ved FHI

Forskningsprosjektet «Pertussisepidemiologi og vaksinesvikt» PDB nr. 1308

Prosjektet skal studere omfanget av kikhosteepidemien i Norge og evaluere effekt av en oppfriskningsdose ved 7 års alder som ble innført i 2006. Prosjektet ledes av SMVA og skal kartlegge insidens av kikhoste i alle aldersgrupper, beskrive endringer i insidensen over tid samt undersøke varighet av kikhostevaksinebeskyttelse etter innføring av oppfriskningsdose ved 7 års alder. Prosjektet bruker data på laboratoriebekreftede tilfeller av kikhoste meldt til MSIS fra 1997 tom 2014 og data fra SYSVAK på alle personer som er vaksinert mot kikhoste i samme tidsperioden. Dataene fra begge registrene sammenstilles og brukes for å utvikle en populasjonsbasert dynamisk modell av kikhostespredning. Vaksinebeskyttelsen måles i ulike alderskohorter basert på tid siden siste vaksinedose til sykdomsdebut. Prosjektet forventes avsluttet i 2016.

Forskningsprosjekt «Aktiv sykehusbasert overvåking av kikhoste hos barn under 1 år»

Folkehelseinstituttet har fått finansiering fra ECDC for å etablere et aktiv sykehusbasert overvåking av kikhoste hos barn under 1 år. Prosjektet vil kartlegge insidens av alvorlig kikhoste hos innlagte barn under 1 år i Norge og estimere effekt av kikhostevaksinasjon i denne aldersgruppen. Prosjektet ledes av SMVA og skal igangsettes i løpet av høsten 2015. I prosjektet er det planlagt å rekruttere aktivt alle barn under 1 år som undersøkes ved utvalgte sykehus med symptomer forenlige med kikhosteinfeksjon i løpet av to vintersesonger. Det blir samlet inn luftveisprøver fra inkluderte barn for å teste for kikhoste og andre luftveisagens. Prøvesvar, kliniske opplysninger og andre relevante opplysninger skal samles gjennom spørreskjema, pasientjournal og registerkobling. Dataene er planlagt til å brukes i en multisenter europeisk studie på effekt av kikhostevaksinasjon i spedbarnsalder.

Forskningsprosjekt «Coordination of activities for laboratory surveillance of whooping cough in Member States and EEA countries»

Folkehelseinstituttet deltar i et europeisk forskningsprosjekt med finansiering fra ECDC. Målet for prosjektet er å kvalitetssikre og viderutvikle laboratoreibasert kikhostediagnostikk i Europa, inkludert stammekarakterisering og molekylær epidemiologiske analyser. Som en del av prosjektet vil det også bli gjennomført seroprevalensstudier i deltakerlandene.

Forskningsprosjekt «vaksinasjon de to første leveår»

Vi ønsker å finne svar på når barn i Norge vaksineres frem til to års alder, inkludert premature og syke nyfødte. Vi ønsker å finne prediktorer for utsatt, utelatt, manglende og alternativ vaksinasjon for å styrke overvåkingen av barnevaksinasjonsprogrammet og for å tilby bedre rådgivning om vaksinasjon til barn under to år. Vi vil også studere prematures risiko for kikhoste inkludert vaksineeffekt. Dette er en registerstudie basert på MFR, SYSVAK, MSIS og SSB.

Forskningsprosjekt «Seroprevalensstudie for kikhoste og andre vaksineforebyggbare sykdommer i Norge»

Vi vil kartlegge immuniteten mot kikhoste i den norske befolkningen i ulike aldersgrupper. Preliminære resultater fra barn mellom to og tre år viser at ca. 97 % har påvisbare antistoffer mot pertussis toksin. Vi planlegger dessuten regelmessig innsamling av prøver fra befolkningen for å overvåke immuniteten mot kikhoste og en rekke andre vaksineforebyggbare sykdommer.

Konklusjon

- Norge har god oversikt over kikhostetilfeller blant barn under 1 år. Kvalitet i MSIS-rapporter skal økes ved bedre oppfølging. Våre råd pr i dag med profylaktisk antibiotika følges. Forsinkelser i første vaksinedose kan forbedres, og må følges opp. Økt kikhostetesting av barn i sykehus ved inklusjon i testpanel. Sikre oppfølging av SIDS slik at ikke udiagnostisert kikhoste glipper. Trenger ny evaluering i tilfelle økning i antall tilfeller og dødsfall i Norge.
- Kunnskapshull: Vaksinedrevet evolusjon av *Bordetella Pertussis*. Dette er et stort tema internasjonalt om hvordan vaksinen kan fremme utvikling/spredning av bakteriestammer som vaksinen ikke beskytter mot.

Videre plan for oppfølging og aktuelle tiltak

Det bør settes i gang evaluering av anbefalingene dersom:

- Ett dødsfall grunnet kikhoste hos barn under 1 år i Norge
- Økende antall tilfeller med kikhoste generelt hos barn under 2 år, og sammenligne antallet med gjennomsnitt for aktuelle måned siste 10 år etter innføring av PCR. Eventuelt også ved økende antall tilfeller av kikhoste totalt.
- Ved fallende dekningsprosent av første vaksinedose til rett tid sett som trend over 2 år, eller ved dekningsgrad under 90 % for første vaksinedose.

Aktuelle tiltak som kan vurderes:

- Fremskynde vaksinasjon til 2+4+11mnd.
- Vaksinerer av nærkontakter – informasjonskampanjer til nye foreldre, eventuelt etablere tilbud om slik vaksinasjon.
- Vurdere vaksinerer av gravide: vurdere behov ved utbrudd lokalt eller generell vaksinerer av gravide.

Referanser

1. Tiwari, T.S., A.L. Baughman, and T.A. Clark, *First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality*. Pediatrics, 2015. **135**(6): p. 990-9.
2. Nilsson, L., et al., *Pertussis vaccination in infancy lowers the incidence of pertussis disease and the rate of hospitalisation after one and two doses: analyses of 10 years of pertussis surveillance*. Vaccine, 2012. **30**(21): p. 3239-47.
3. Forsyth, K., et al., *Strategies to decrease pertussis transmission to infants*. Pediatrics, 2015. **135**(6): p. e1475-82.
4. Jardine, A., et al., *Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009*. Commun Dis Intell Q Rep, 2010. **34**(2): p. 116-21.
5. Elliott, E., et al., *National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era*. Pediatr Infect Dis J, 2004. **23**(3): p. 246-52.
6. Chuk, L.M., et al., *Pertussis in infants: how to protect the vulnerable?* Commun Dis Intell Q Rep, 2008. **32**(4): p. 449-56.
7. Skoff, T.H., et al., *Sources of Infant Pertussis Infection in the United States*. Pediatrics, 2015. **136**(4): p. 635-41.
8. Castagnini, L.A., et al., *Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection*. Clin Infect Dis, 2012. **54**(1): p. 78-84.
9. Donegan, K., B. King, and P. Bryan, *Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study*. Bmj, 2014. **349**: p. g4219.
10. Kharbanda, E.O., et al., *Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes*. Jama, 2014. **312**(18): p. 1897-904.
11. Munoz, F.M., et al., *Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial*. Jama, 2014. **311**(17): p. 1760-9.
12. Gall, S.A., J. Myers, and M. Pichichero, *Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: effect on maternal and neonatal serum antibody levels*. Am J Obstet Gynecol, 2011. **204**(4): p. 334.e1-5.
13. Dabrera, G., et al., *A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013*. Clin Infect Dis, 2015. **60**(3): p. 333-7.
14. Ladhani, S.N., et al., *Antibody Responses After Primary Immunization in Infants Born to Women Receiving a Pertussis-containing Vaccine During Pregnancy: Single Arm Observational Study With a Historical Comparator*. Clin Infect Dis, 2015.
15. Englund, J.A., et al., *The effect of maternal antibody on the serologic response and the incidence of adverse reactions after primary immunization with acellular and whole-*

- cell pertussis vaccines combined with diphtheria and tetanus toxoids*. Pediatrics, 1995. **96**(3 Pt 2): p. 580-4.
16. Edwards, K.M., *Pertussis: an important target for maternal immunization*. Vaccine, 2003. **21**(24): p. 3483-6.
 17. Maertens K, *Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium*. Abstract book EUPERT meeting Brussels, 2015.
 18. Roduit, C., et al., *Immunogenicity and protective efficacy of neonatal vaccination against Bordetella pertussis in a murine model: evidence for early control of pertussis*. Infect Immun, 2002. **70**(7): p. 3521-8.
 19. Halasa, N.B., et al., *Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine*. J Pediatr, 2008. **153**(3): p. 327-32.
 20. Foxwell, A.R., et al., *Severe pertussis in infants: estimated impact of first vaccine dose at 6 versus 8 weeks in australia*. Pediatr Infect Dis J, 2011. **30**(2): p. 161-3.
 21. Tegnell A, *Att förebygga kikhoste hos spädbarn*. Rapport Folkhälsomyndigheten, 2015(15033).
 22. Knudsen L K, Statens Serum Institutt, *Kikhoste 2014*. EPI-NYT, 2015(18).
 23. *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011. **60**(41): p. 1424-6.
 24. *Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2013. **62**(7): p. 131-5.
 25. Rowe, S.L., et al., *Uptake of a government-funded pertussis-containing booster vaccination program for parents of new babies in Victoria, Australia*. Vaccine, 2015. **33**(15): p. 1791-6.

www.fhi.no

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Januar 2016
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no