

RAPPORT

2019

Kikhostevaksine til gravide – aktuelt for Norge?

Are Stuwitz Berg
Ellen Furuseth
Margrethe Greve-Isdahl
Ivar Wilhelm Grosvold
Lisbeth Meyer Næss
Hanne Nøkleby
Jeanette Ståkrantz
Gro Tunheim
Torbjørn Wisløff
Britt Wolden
Ingeborg Aase S. Aaberge
Audun Aase

Kikhostevaksine til gravide – aktuelt for Norge?

Are Stuwitz Berg

Ellen Furuseth

Margrethe Greve-Isdahl

Ivar Wilhelm Grosvold

Lisbeth Meyer Næss

Hanne Nøkleby

Jeanette Ståkrantz

Gro Tunheim

Torbjørn Wisløff

Britt Wolden

Ingeborg Aase S. Aaberge

Audun Aase

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for smittevern, miljø og helse
Avdeling for smittevern og vaksine
Desember 2019

Tittel:

Kikhostevaksine til gravide – aktuelt for Norge?

Forfattere:

Are Stuwitz Berg
Ellen Furuseth
Margrethe Greve-Isdahl
Ivar Wilhelm Grosvold
Lisbeth Meyer Næss
Hanne Nøkleby
Jeanette Stålkranz
Gro Tunheim
Torbjørn Wisløff
Britt Wolden
Ingeborg Aase S. Aaberge
Audun Aase

Publikasjonstype:

Rapport

Bestilling:

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

Grafisk designmal:

Per Kristian Svendsen

Grafisk design omslag:

Fete Typer

ISBN elektronisk utgave 978-82-8406-049-1

Sitering: Berg AS, Furuseth E, Greve-Isdahl M, Grosvold IW, Næss LS, Nøkleby H, Stålkranz J, Tunheim G, Wisløff T, Wolden B, Aaberge IAS, Aase A. **Kikhostevaksine til gravide – aktuelt for Norge?** [Maternal Immunization against Pertussis. Evaluation for Norway] Rapport 2019. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019.

Innhold

Forkortelser	4
Sammendrag	5
Norsk sammendrag	5
Executive summary in English	6
Forord	7
1 Bakgrunn	8
1.1 Problemstilling	8
1.2 Om kikhoste	9
1.3 Kikhoste i Norge	9
1.4 Kikhostevaksine i barnevaksinasjonsprogrammet	11
1.5 Vaksinasjonsdekning for kikhostevaksine	12
1.6 Hvorfor kikhostevaksine til gravide?	12
2 Immunologisk bakgrunn for maternell vaksinasjon mot kikhoste	13
2.1 Immunsystemet hos spedbarn er umodent	13
2.2 Maternelle antistoffer kan beskytte spedbarnet	13
2.3 Overføring av kikhosteantistoffer ved maternell vaksinasjon	14
3 Maternell vaksinasjon mot kikhoste – erfaring, effekt og sikkerhet	15
3.1 Erfaring med maternell vaksinasjon mot kikhoste i andre land	15
3.2 Effekt av maternell vaksinasjon mot kikhoste	16
3.3 Sikkerhet ved maternell vaksinasjon mot kikhoste	18
3.4 Påvirkning av vaksineresponser hos spedbarn ved maternell vaksinasjon mot kikhoste (blunting)	22
3.5 Tidspunkt for maternell vaksinerings: vaksinere gravide i 2. eller 3. trimester?	26
4 Andre aktuelle tiltak for å beskytte barn under 1 år mot kikhoste	27
4.1 Vaksinerings med første vaksinedose til rett alder	27
4.2 Forebyggende tiltak ved påvist kikhoste i nærmiljøet til et ufullstendig vaksinerte barn	27
4.3 Sykehusinnleggelse ved påvisning av kikhoste hos spedbarn	27
4.4 Ekstra dose kikhostevaksine til premature barn	28
4.5 Cocooning	28
5 Utfordringer ved anbefaling om maternell vaksinasjon mot kikhoste	29
5.1 Holdninger til maternell vaksinasjon	29
5.2 Aktuell vaksine og tilgjengelighet	29
6 Finansiering og organisering av maternell kikhostevaksinering	31
6.1 Helseøkonomiske vurderinger for offentlig finansiering	32
6.2 Erstatningsansvar ved mistanke om vaksineskade	33
7 Behov for overvåking ved eventuell innføring av maternell vaksinasjon mot kikhoste	35
7.1 Overvåking av vaksinasjonsdekning	35
7.2 Overvåking av mistenkte bivirkninger	35
7.3 Overvåking av effekt av tiltaket	36
8 Konklusjoner og anbefalinger	37
8.1 Skal gravide kvinner i Norge anbefales vaksinasjon mot kikhoste i svangerskapet?	37
8.2 Kunnskap som vil være viktig for å vurdere eventuell generell anbefaling om maternell vaksinasjon mot kikhoste	39
9 Referanser	40

Forkortelser

aP	Acellular pertussis vaccine; acellulær kikhostevaksine
ASD	Autisme spectrum diseases
DT	Difteritoxoid, antigen som brukes i difterivaksine
DTaP	Kombinasjonsvaksine mot stivkrampe (tetanus), difteri og acellulær kikhostekomponent. Full antigendose som brukes til grunnvaksinasjon av spedbarn
DTwP	Kombinasjonsvaksine mot stivkrampe(tetanus), difteri og helcelle kikhoste. Full antigendose som brukes til grunnvaksinasjon av spedbarn. Denne vaksinen har ikke vært i bruk i Norge siden 1998.
FHA	Filamentøst hemagglutinin, antigen på pertussisbakterien og brukes i acellulære kikhostevaksiner
FIM	Fimbriae, antigen på pertussisbakterien og brukes i acellulære kikhostevaksiner
LBW	Low birth weight; lav fødselsvekt (<2500 g)
md	Måneder
MSIS	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
MV	Maternell vaksinasjon
NFI	Nyfødtintensiv avdeling
PRN	Pertaktin, antigen på pertussisbakterien og brukes i acellulære kikhostevaksiner
PT	Pertussistoxin, antigen på kikhoste(pertussis)bakterien som brukes i acellulære vaksiner. Beskyttelse mot PT er viktig for å være beskyttet mot kikhostesykdom
QALY	Quality adjusted life years; kvalitetsjusterte leveår
RCT	Randomised clinical trial; randomisert klinisk utprøving
SAE	Serious adverse event; alvorlig uønsket hendelse
SGA	Small for gestational age; liten for gestasjonsalder
Td	Kombinasjonsvaksine mot stivkrampe (tetanus) og difteri. Redusert antigendose som brukes til boostervaksinasjon.
Tdap el dTap Tdap-polio el dTap-polio	Kombinasjonsvaksine mot stivkrampe (tetanus), difteri og acellulær kikhostekomponent. Redusert antigendose som brukes til boostervaksinasjon. Med eller uten poliovaksine
TT	Tetanustoxoid, antigen som brukes i stivkrampe(tetanus)vaksine
VE	Vaksineeffekt (vaccine effectiveness)
VLBW	Very low birht weight; veldig lav fødselsvekt (<1500 g)
wP	Wholecell pertussis vaccine; helcelle kikhostevaksine

Sammendrag

Norsk sammendrag

Kikhoste er en luftveisinfeksjon forårsaket av bakterien *Bordetella pertussis*. Kikhoste smitter ved dråpesmitte, og er svært smittsomt. I Norge overvåkes forekomst av kikhoste gjennom meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Sammenlignet med andre land har Norge høy forekomst av kikhoste, noe som sannsynligvis skyldes høy grad av rapportering. Norske barn tilbys vaksine mot kikhoste i barnevaksinasjonsprogrammet, med første dose ved 3-månedersalder. I perioden fra fødsel og frem til første vaksinedose er spedbarn svært dårlig beskyttet mot kikhoste, samtidig som kikhoste er mest alvorlig for de minste spedbarna. Sykdommen kan føre til alvorlig pustebesvær, hjernebetennelse og i sjeldne tilfeller dødsfall. De siste årene har økt forekomst av kikhoste i industrialiserte land, særlig hos spedbarn, ført til anbefaling om vaksinasjon av gravide kvinner mot kikhoste. Grunnlaget for dette er at når mor vaksineres, danner hun beskyttende antistoffer som så overføres til fosteret i siste halvdel av svangerskapet. Barnet blir født med beskyttende antistoffer, som dermed kan hindre kikhoste eller begrense alvorlighet av sykdommen. Per 2019 har minst 27 land anbefaling eller tilbud om kikhostevaksine til gravide (maternell vaksinasjon).

I denne rapporten har Folkehelseinstituttet gått gjennom aktuell litteratur vedrørende effekt og sikkerhet ved kikhostevaksinasjon av gravide. Studiene viser entydig at barn av mødre vaksinert mot kikhoste i svangerskapet, blir beskyttet mot kikhosteinfeksjon i minst de første 2–3 levemåneder. Sikkerhetsstudiene som er gjort er omfattende og har inkludert over 2 millioner gravide kvinner. Dataene så langt viser at vaksinasjon av mor ikke fører til økt risiko for uønskede utfall av svangerskapet eller sykdom hos mor eller barn. Det er indikasjoner for at vaksinasjon av mor mot kikhoste kan påvirke barnets egen vaksinerespons negativt, kalt blunting: barn av kikhostevaksinerte mødre oppnår ikke like høye antistoffnivåer mot bl.a. kikhosteantigenet pertussistoxin som barn av uvaksinerte mødre. Så langt har dette likevel ikke vist å ha kliniske konsekvenser da man ikke ser mer sykdom hos barn av vaksinerte mødre. Her er det likevel nødvendig med mer forskning.

Dersom det blir behov for anbefaling om kikhostevaksine til gravide i Norge, vil tiltaket kreve grundige forberedelser for å sikre god mottakelse og høy vaksinasjonsdekning. Det kreves for å få ønsket effekt hos spedbarna. Det vil være nødvendig med kommunikasjonsarbeid rettet mot gravide kvinner og helsepersonell, at vaksinen er på lager og raskt tilgjengelig, og at vaksinen tilbys gratis til den gravide der hun går til svangerskapskontroll. Helseøkonomiske beregninger gjort for Norge viser at det vil være kostnadsbesparende å tilby kikhostevaksine til alle gravide kvinner i andre/tredje trimester av svangerskapet dersom det blir et større nasjonalt utbrudd.

Rapporten konkluderer med at det ikke er grunnlag for å anbefale generell kikhostevaksinasjon av gravide gitt dagens epidemiologiske situasjon hos barn under 1 år, men vaksine bør anbefales og om mulig gjøres gratis for gravide kvinner som er nærkontakter til kikhostesyke eller gravide som oppholder seg i et miljø der det pågår utbrudd av kikhoste. En slik anbefaling kan gis på bakgrunn av den viste effekten kikhostevaksinasjon av gravide har for å hindre tilfeller hos spedbarn, og betryggende sikkerhetsdata. I en slik situasjon kan vaksinen gjøres gratis for kvinnen ved utvidelse av blåreseptordningen. Ved et større nasjonalt utbrudd bør det gå ut en generell anbefaling om maternell kikhostevaksinasjon til gravide kvinner. I så fall vil kikhostevaksinasjon av gravide organiseres best gjennom et vaksinasjonsprogram.

Executive summary in English

Whooping cough (pertussis) is a highly contagious infection of the respiratory tract caused by the bacterium *Bordetella pertussis*. Medical microbiological laboratories or clinicians report cases of pertussis to the Norwegian Surveillance System for Communicable Diseases (MSIS). The incidence of pertussis in Norway is higher than other high-income countries, probably due to high notification rates in all age groups. Norwegian children are offered vaccines against pertussis through the National Immunization Program. Pertussis disease in infants can lead to respiratory failure, encephalitis and death. Infants in their first months of life, before the first dose of pertussis vaccine, are most vulnerable to severe disease. During the last decade, increasing pertussis rates in infants seen in some middle- and high-income countries have prompted recommendations for maternal immunization against pertussis. Women immunized in pregnancy develop protective antibodies against pertussis. The antibodies are transferred to the fetus, especially during the last trimester. These antibodies can protect newborn infants from severe pertussis until the infant itself is immunized. Twenty-six countries are now offering or recommending maternal immunization against pertussis.

The Norwegian Institute of Public Health (NIPH) has reviewed the published literature to evaluate the efficacy, effectiveness and safety of maternal immunization against pertussis. The data show unequivocally that infants of women immunized during the second or third trimester are protected against pertussis, especially severe pertussis disease, in the first 2 to 3 months of life. The safety data include more than 2 million observations of pregnant women. The evidence is reassuring with no indication that maternal immunization increases the risk of adverse events for mothers or infants, or undesired pregnancy outcomes. However, maternal antibodies can interfere with the infants' own immune response to vaccine antigens, resulting in lower antibody levels in infants of vaccinated mothers compared to infants of unvaccinated mothers. This effect (so called blunting) has so far not been shown to cause any clinically relevant outcomes, but more research is required.

If Norway decides to introduce maternal immunization against pertussis in the future, preparations to secure acceptance and reach a high vaccination coverage among pregnant women is imperative to achieve the highest possible reduction in the disease burden among infants. These imply communication with the target populations (pregnant women and their health care providers), a sufficient stockpile of vaccines ready to be distributed, and legislation to provide the vaccine free of charge. Health economic analyses for a possible situation of national resurgence of pertussis have shown that maternal immunization against pertussis during the second/third trimester of pregnancy can be cost-saving in Norway.

The working group concludes that routine recommendation of maternal immunization against pertussis is not required in the present epidemiologic situation. Nonetheless, the evidence that maternal immunization against pertussis is safe and can prevent pertussis disease in infants is solid and reassuring. Consequently, immunization against pertussis should be recommended to pregnant women during local outbreaks and to close contacts of pertussis cases. In these situations the vaccine should preferably be offered free of charge by reimbursement according to Norwegian drug prescription regulations. In case of a national outbreak or resurgence of pertussis, maternal immunization against pertussis should become part of the routine prenatal health recommendations organized through a national immunization initiative.

Forord

De siste årene har økning av antall tilfeller med kikhoste i industrialiserte land, særlig hos spedbarn, ført til forsøk med og etterhvert anbefaling om vaksinasjon av gravide kvinner mot kikhoste. For å være forberedt på en lignende situasjon i Norge, har Folkehelseinstituttet nedsatt en arbeidsgruppe bestående av medarbeidere ved instituttet med ulik ekspertise på vaksineområdet. Arbeidsgruppen ble etablert i september 2018, og har vært ledet av Margrethe Greve-Isdahl, overlege ved Folkehelseinstituttet.

Arbeidsgruppen har jobbet i subgrupper som har hatt ulike oppgaver tilknyttet den enkeltes fagbakgrunn. Den har oppsummert den epidemiologiske situasjonen i Norge og andre etablerte tiltak som kan begrense antall tilfeller og alvorlighet av kikhoste hos spedbarn. Det er gjort et semi-systematisk litteratursøk ved Folkehelseinstituttet for å finne artikler på effekt (herunder immunologisk respons) og sikkerhet ved kikhostevaksine til gravide (maternell vaksinasjon). Resultatet av litteratursøket ble supplert med litteratur fra et tilsvarende søk ved Folkhälsomyndigheten i Sverige og ved å gjennomgå litteraturlisten på relevante review-artikler. I tillegg er det gjort separate vurderinger av helseøkonomiske aspekter ved et eventuelt tilbud om maternell vaksinasjon mot kikhoste, hindringer for å tilby gratis vaksine per i dag, og oppsummering av erfaring av holdninger til maternell vaksinasjon fra andre land. Tilslutt har arbeidsgruppen vurdert hva slags overvåking det er nødvendig å ha på plass dersom innføring av maternell vaksinasjon mot kikhoste skulle bli aktuelt i Norge.

Rapporten danner grunnlag for å vurdere innføring av kikhostevaksine til gravide, og vil brukes for å forbedre overvåking, rådgivning og forskning på kikhostefeltet ved Folkehelseinstituttet. Det er konsensus i arbeidsgruppen for konklusjonene som presenteres i rapporten.

Før ferdigsstilling har rapporten vært på høring i Faglig referansegruppe for nasjonale vaksinasjonsprogram, og rapporten ble presentert og innspillene gjennomgått i møtet som ble avholdt med gruppen 12.november 2019.

Oslo, desember 2019

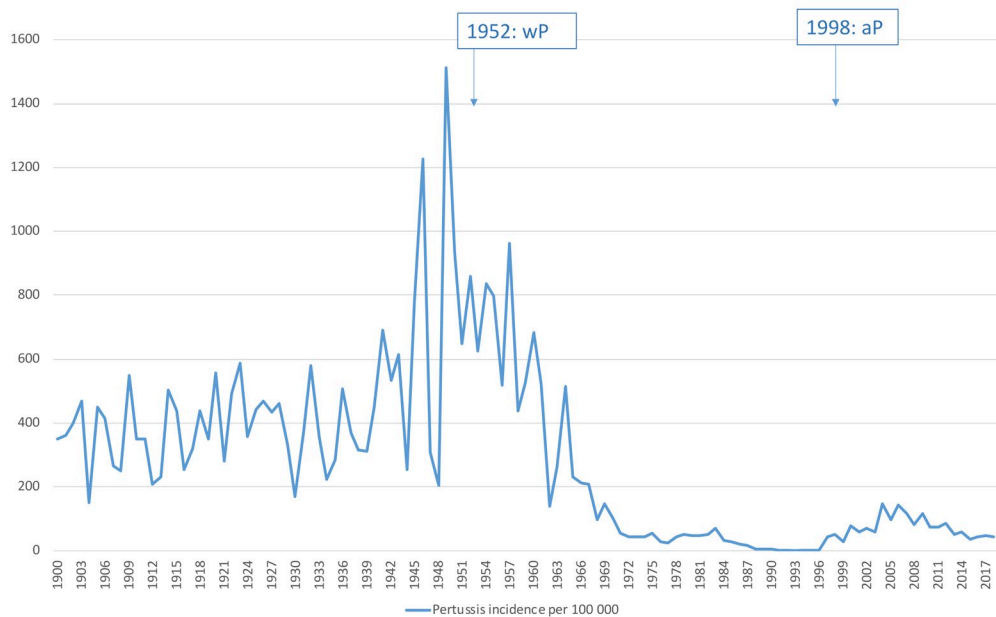
Ingeborg Aase S. Aaberge
fagdirektør

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Kikhoste er en luftveisinfeksjon forårsaket av bakterien *Bordetella pertussis*. Kikhoste er alvorligst for spedbarn i første leveår, og kan føre til sykehusinnleggelser med behov for respirasjonsstøtte og i verste fall dødsfall.

Vaksine mot kikhoste har vært en del av barnevaksinasjonsprogrammet i Norge siden 1952, og har ført til en betydelig nedgang i antall tilfeller og dødsfall (figur 1). Kikhostevaksine ble frem til 1998 kun tilbudt spedbarn for å hindre alvorlig sykdom hos disse. I 1998 ble helcelle-kikhostevaksine byttet ut med acellulær kikhostevaksine.



Figur 1: Forekomst av kikhoste i Norge per 100 000 personer 1900–2018.

Kilde: SSB og MSIS. Merk endring i rapportering i perioden: frem til 1981 summarisk rapportering, fra 1982–1992 nominativ melding for barn under 2 år, fra 1993 nominativ melding på alle tilfeller.

Forkortelser: wP = helcelle kikhostevaksine, aP = acellulær kikhostevaksine

Verken gjennomgått kikhosteinfeksjon eller kikhostevaksinasjon gir varig immunitet mot kikhoste. Gjennomgått infeksjon gir antagelig langvarig beskyttelse, men er vanskelig å anslå fordi asymptomatiske infeksjoner også forekommer. Både helcelle- og den acellulære vaksinen har vist å gi beskyttelse i om lag 4–12 år etter primærvaksinering hos spedbarn (1). Helcellevaksinen gir en bredere beskyttelse mot kikhosteinfeksjon enn den acellulære vaksinen. I de senere årene har flere høy- og mellominntektsland sett en økning i antall kikhostetilfeller, og særlig bekymringsfullt er en økning i antall tilfeller hos spedbarn. I høyinntektsland har denne økningen blitt tilskrevet blant annet overgang fra helcelle- til acellulær kikhostevaksine, men også mellom-inntektsland som fortsatt bruker helcellevaksine i sine barnevaksinasjonsprogram har sett økning i antall kikhostetilfeller. I noen land har man de siste 5–9 år også hatt flere dødsfall blant barn under 1 år, og der har det blitt satt i gang ulike tiltak for å øke beskyttelsen og begrense dødeligheten blant de minste og mest sårbare barna. Tiltakene inkluderer kikhostevaksinasjon av gravide, kikhostevaksinasjon av nærkontakter og tidligere eller mer presis igangsetting av grunnvaksinasjon hos spedbarn. Spesielt kikhostevaksinasjon av gravide kvinner har vist seg å

ha god effekt for å beskytte de minste barna mot kikhoste. Når mor vaksineres i svangerskapet, vil antistoffer hun danner overføres til barnet og gi barnet beskyttelse frem til barna er gamle nok til å motta første vaksinedose selv. Det er nå minst 27 land (høy- eller mellominntektsland) eller regioner som tilbyr eller anbefaler generell maternell vaksinasjon mot kikhoste.

Denne rapporten beskriver dagens kikhostesituasjon hos spedbarn i Norge, oppsummerer kunnskap om effekt og sikkerhet ved maternell vaksinasjon mot kikhoste, og utfordringer ved eventuell innføring av maternell vaksinasjon mot kikhoste i Norge. I tillegg er det gjort en helseøkonomisk vurdering av maternell vaksinasjon mot kikhoste. Rapporten er ment som en forberedende utredning i tilfelle endringer i økende forekomst og alvorlighet av kikhoste hos spedbarn også skulle inntreffe i Norge, slik man har sett i andre land.

1.2 Om kikhoste

Kikhoste er en luftveisinfeksjon forårsaket av bakterien *Bordetella pertussis*. Kikhoste smitter ved dråpesmitte, og er svært smittsom. I en uvaksinert befolkning vil en person med kikhoste kunne smitte 15–17 andre mottagelige personer, tilsvarende som ved meslingesmitte.

Bakterien produserer en rekke ulike toksiner som bl.a. gir skade på luftveisslimhinnene. Symptomene i starten er uspesifikke og ligner en vanlig forkjølelse, men etter noen dager til en uke vil sykdommen i typiske tilfeller utvikle seg videre til karakteristiske hosteanfall (paroxysmal/intermitterende hoste) med kiking. Kikingen kan vare opptil 2–3 måneder. Hosteanfallene kan ledsages av brekninger. Sykdommen kan behandles og sykdomsforløpet forkortes ved bruk av antibiotika (makrolider) hvis slik behandling blir igangsatt i løpet av de 2–3 første ukene etter symptomdebut.

Kikhoste er alvorligst for spedbarn i første leveår, og kan i denne aldersgruppen debutere med pustestopp (apnø). Komplikasjoner som lungebetennelse og andre sekundærinfeksjoner i luftveiene, ørebetennelse og vekttnap er ikke uvanlig. Det er i hovedsak spedbarn som innlegges på sykehus med kikhoste, og de vil ofte ha behov for ernærings-tilførsel og respirasjonsstøtte. I sjeldne tilfeller kan kikhoste også føre til hjerneaffeksjon (hypoksisk hjerneskade/encefalitt/encefalopati). Dette forekommer hos 0,5–1 % av spedbarn med kikhoste (2, 3). Av disse regner man at ca. en tredjedel vil dø av sykdommen og komplikasjonene, en tredjedel overlever med hjerneskade (sekvele) og en tredjedel overlever uten sekvele. Dødsfall er vanligst hos de yngste spedbarna som ikke har rukket å få den første vaksinedosen, og skyldes foruten hjerneskade (hypoksisk skade/encefalitt/encefalopati), også respirasjonssvikt (ARDS) og økt trykk i lungekretsløpet (pulmonal hypertensjon).

Forløpet av kikhosteinfeksjon er ofte ukarakteristisk hos personer som tidligere er vaksinert eller har gjennomgått sykdommen, og hos voksne generelt. Sykdommen i disse gruppene kan være langvarig og plagsom, men sjelden alvorlig.

Gjennomgått sykdom gir ikke livslang immunitet.

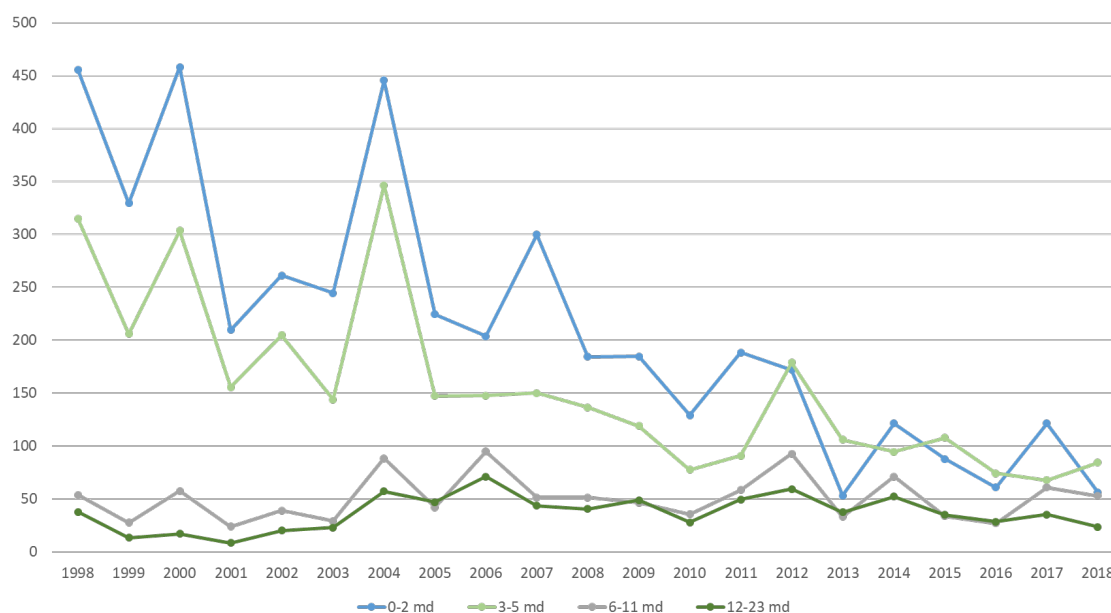
1.3 Kikhoste i Norge

Norge har i mange år hatt høy forekomst av kikhoste sammenlignet med andre høyinntektsland. Om forekomst av kikhoste i Norge er reelt høyere, er imidlertid usikkert. Høyt antall rapporterte tilfeller kan skyldes blant annet god tilgang til spesifikke

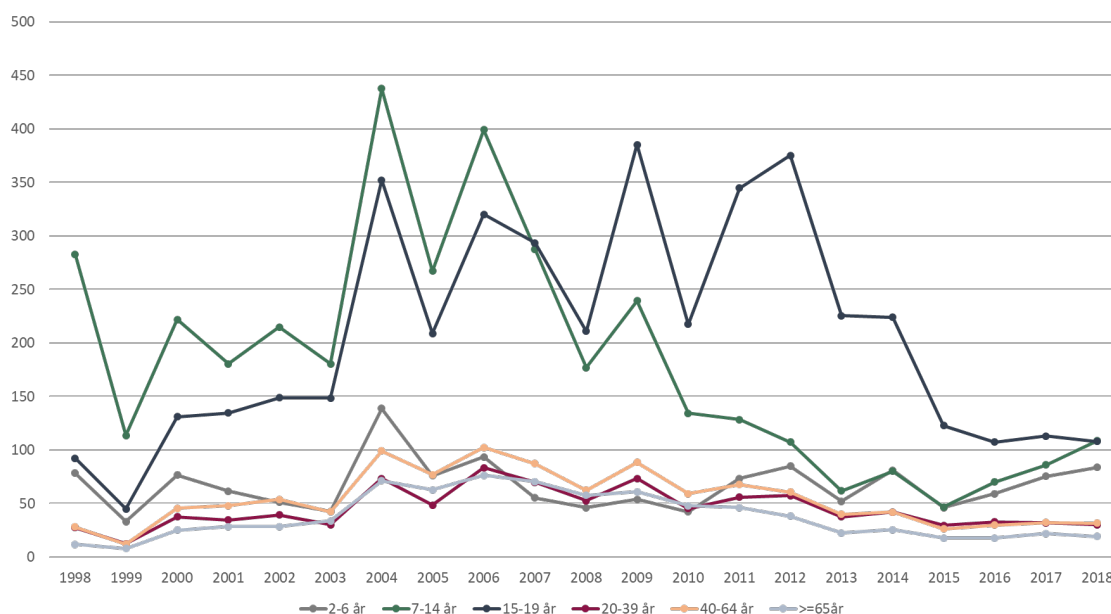
diagnostiske tester, høy testaktivitet, mer oppmerksomhet, meldeplikt til MSIS for alle tilfeller av kikhoste (ikke bare hos barn/visse aldersgrupper), gratis diagnostikk og behandling.

Kikhoste er vanligst hos barn under 1 år og skolebarn. Imidlertid har vi de senere årene hatt få tilfeller av kikhoste blant de minste barna (se figur 2). Det forrige store utbruddet av kikhoste i Norge var i 2003/2004, og to spedbarn døde i dette utbruddet. Utbruddet rammet enkelte fylker hardere enn andre, med stor geografisk spredning.

a) Kikhoste i Norge: forekomst per 100.000 i aldersgruppen under 2 år



b) Kikhoste i Norge: Forekomst per 100.000 aldersgrupper over 2 år



Figur 2: Forekomst av kikhoste i Norge 1998–2018 i aldersgruppene 0–2 år (a) og 2 år og eldre (b). Kilde: Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS).

1.4 Kikhostevaksine i barnevaksinasjonsprogrammet

1.4.1 Kikhostevaksiner

Vaksinen mot kikhoste som brukes i det norske barnevaksinasjonsprogrammet (BVP) er en acellulær vaksine. Den erstattet den eldre helcellevaksinen i 1998. Bakgrunnen for endringen var at helcellevaksinen var forbundet med en del bivirkninger som uro, smerter og mye gråting, feber og feberkramper i dagene etter vaksinerings (1). Det var også mistanke om at helcellevaksinen kunne føre til encefalopati (hjerneskade) hos spedbarn, og selv om denne mistanken ble tilbakevist i studier så vedvarte uroen rundt vaksinen. Da den acellulære kikhostevaksinen ble tilgjengelig, viste den god beskyttelse mot alvorlig kikhoste, samtidig som den ga betydelig mindre bivirkninger.

Kikhostevaksiner er bare tilgjengelig i kombinasjonsvaksiner. Norske spedbarn tilbys per i dag vaksine mot kikhoste som en del av en kombinasjonsvaksine som også beskytter mot difteri (ekte krupp), tetanus (stivkrampe), polio, og til spedbarn også *Haemophilus influenzae* type b-infeksjon og hepatitt B.

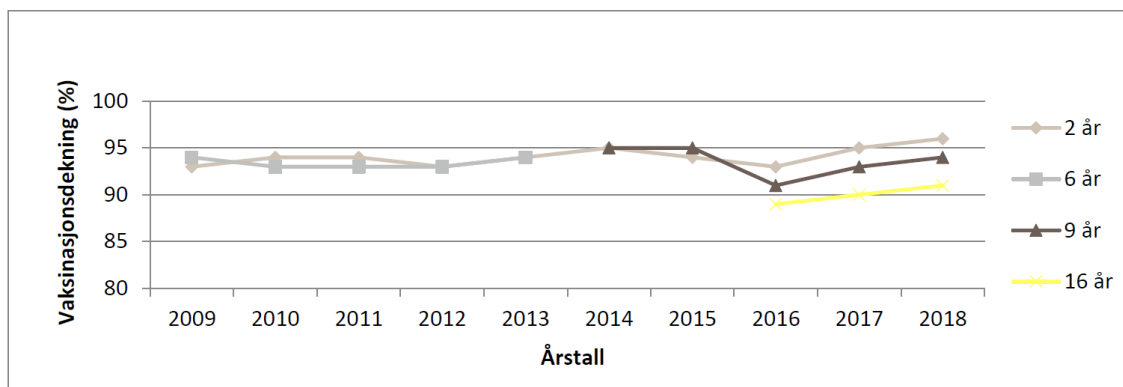
- Ved alder 3-, 5- og 12-måneder tilbys seksvalent vaksine DTaP-polio-Hib-HepB
- Ved alder 7 år tilbys firevalent vaksine mot DTaP-polio
- Ved alder 15 år tilbys firevalent boostervaksine (oppfriskningsvaksine) mot Tdap-polio

Dosene ved 3- og 5- måneder regnes som primærvaksinasjon og barnet er tilstrekkelig beskyttet først om lag 2 uker etter andre dose. Beskyttelsen avtar over tid. De senere dosene (fra 12-måneder og eldre) regnes som påfyllsdoser («booster») og gis for å opprettholde og forlenge varigheten av beskyttelsen. En norsk studie har vist at etter tre doser kikhosteholdig vaksine, vil om lag 88 % av terminfødte barn være beskyttet mot kikhosteinfeksjon, og 91% være beskyttet mot alvorlig kikhosteinfeksjon(4). Beskyttelsen ved bruk av acellulær kikhostevaksine avtar i årene etter vaksinasjon, og varer i om lag 5 år (1).

Etter utbruddet i 2003–2004, viste MSIS-overvåkingsdata at det var høy forekomst av kikhoste i aldersgruppen 7–14 år. Barn født i 1998 eller senere var det første årskullet som var vaksinert med acellulær kikhostevaksine i spedbarnsalder. På bakgrunn av den høye forekomsten i denne aldersgruppen, ble det besluttet å innføre en påfyllingsdose av kikhostevaksine til 7-åringer (årskull 1998). Etter dette har forekomsten av kikhoste i denne aldersgruppen falt, og har også ført til redusert forekomst av kikhoste i aldersgruppen under 2 år (figur 2a). I skoleåret 2013-2014 ble det til samme årskull (1998) innført ytterligere en boosterdose med kikhostevaksine, og forekomst blant tenåringer i aldersgruppen 14–19 år har deretter vært fallende.

1.5 Vaksinasjonsdekning for kikhostevaksine

I Norge har vaksinasjonsdekningen for kikhostevaksine vært stabilt høy de siste tiår, og minst 95% av norske 2-åringer har fått tre doser kikhosteholdig spedbarnsvaksine i 2018 ifølge tall fra Nasjonalt vaksinasjonsregister SYSVAK (figur 3).



Figur 3: Vaksinasjonsdekning (%) for kikhostevaksine 2009–2018 i Norge. Kilde: Nasjonalt vaksinasjonsregister SYSVAK

1.6 Hvorfor kikhostevaksine til gravide?

Maternell vaksinasjon – dvs vaksinerer av mor i svangerskapet - kan beskytte både mor og den nyfødte mot alvorlig sykdom, men er foreløpig ikke innført i program i Norge. Maternell vaksinasjon mot influensa og stivkrampe (neonatal tetanus) har vært i bruk i flere år i andre land og er vist å være både effektivt og sikkert (5). Vaksinerer av gravide mot kikhoste har blitt innført i en rekke land i de senere årene (se kapittel 3.1).

Straks etter fødsel eksponeres barnet for bakterier og virus i miljøet, deriblant kikhostebakterier. Immunsystemet hos nyfødte er uerfarent og responderer til dels lite effektivt på enkelte vaksiner. Vaksinasjon mot kikhoste ved eller like etter fødsel er derfor ikke aktuelt med dagens vaksiner (se kapittel 2.1). Nyfødte vil derfor være spesielt utsatte for alvorlig kikhosteinfeksjon de første levemånedene. Maternell vaksinasjon vil kunne forebygge dette.

Under svangerskapet vil antistoffer i morens blod overføres til barnet via morkaken (placenta). Dette er en naturlig biologisk prosess som beskytter barnet de første levetidene. De maternelle antistoffene barnet blir født med, beskytter barnet mot en rekke infeksjonssykdommer. Hvilke infeksjoner barnet vil være beskyttet mot og hvor god beskyttelsen er, vil være avhengig av hva mor har antistoffer mot og nivået av disse. Mors antistoffnivåer mot kikhoste kan økes ved å vaksinere den gravide i svangerskapet. Derved oppnår man både direkte beskyttelse av spedbarnet fra fødselen ved hjelp av de maternelle antistoffene og indirekte beskyttelse ved at moren selv beskyttes mot kikhoste og dermed ikke vil kunne smitte spedbarnet.

2 Immunologisk bakgrunn for maternell vaksinasjon mot kikhoste

- Maternell vaksinasjon mot kikhoste gir høye konsentrasjoner av antistoffer hos barna fra fødsel og i minst 3 md.
- Vaksinasjon i overgangen mellom andre og tredje trimester ser ut til å gi høyest nivå av maternelle antistoffer hos barnet

2.1 Immunsystemet hos spedbarn er umodent

Barn blir født med et uerfarent immunsystem. Ved fødsel har barnet lave nivåer av egenproduserte antistoffer. Nyfødte har også dårligere respons på enkelte vaksiner. Det er usikkert hvor effektiv kikhostevaksinering av nyfødte er og studier har vist motstridende resultater avhengig av type vaksine (6-8). Da det tar minst 1–2 uker å danne antistoffer, vil barnet ved nyfødt-vaksinasjon være dårlig beskyttet de første leveukene. Det anses som nødvendig med minst to doser for å oppnå tilstrekkelig beskyttelse mot kikhoste med dagens vaksiner, og fordi det tar tid å utvikle en vaksinerespons tar det ca 2 uker etter 2.dose før denne beskyttelsen inntreffer (9).

2.2 Maternelle antistoffer kan beskytte spedbarnet

Antistoffer (immunglobuliner) kan deles inn i 5 hovedgrupper: IgG (immunoglobulin G), IgM, IgA, IgD og IgE. IgG er det viktigste immunglobulinet ved vaksinasjon og er det som forekommer i størst mengde i blodet. Det er nesten utelukkende IgG antistoffer som overføres fra mor til barn via morkaken. Mors nivåer av IgG antistoffer mot kikhoste kan økes ved å vaksinere den gravide i svangerskapet.

Transporten av IgG via morkaken starter allerede ved 13–16. svangerskapsuke (10) og øker jevnt utover i 2. trimester. Overgangen er særlig effektiv i 3. trimester og da spesielt de siste 4 ukene (11). Fordi den største overføringen av antistoffer skjer mot slutten av svangerskapet, vil barnets gestasjonsalder ha stor betydning for nivå av maternelle antistoffer. Premature barn har lavere nivåer av maternelle antistoffer enn barn født til termin, og nivået er lavere jo mer prematurt barnet er. Disse barna er derfor dårligere beskyttet mot sykdom enn fullbårne barn (12).

IgG antistoffene som overføres til barnet brytes gradvis ned. De maternelle antistoffene avtar i løpet av barnets første levemåneder, med en halveringstid på 4–6 uker (13, 14). Halveringstiden ser ut til å være lik for antistoffer enten de er induert etter vaksinasjon eller infeksjon (13).

Det er ikke kjent hvilke nivåer av antistoffer mot kikhosteantigener som trengs for at man skal være beskyttet, men generelt har man observert at høye nivåer er assosiert med bedre og mer langvarig beskyttelse.

Immunsystemet hos gravide endres under svangerskapet for å kunne unngå skadelige immunresponser mot fosteret. Disse endringene i immunsystemet vil også kunne virke inn på immunresponsen etter vaksinasjon, bl.a. kvaliteten på de antistoffene som indueres av en vaksine (15). Dette er et nytt forskningsfelt der man trenger mer kunnskap.

Antistoffer (IgA, IgM og i mindre grad IgG) fra mor overføres også gjennom morsmelk etter maternell vaksinasjon og kan bidra til beskyttelse av barnet (16).

2.3 Overføring av kikhosteantistoffer ved maternell vaksinasjon

En rekke studier med maternell vaksinasjon mot kikhoste viser at barn av vaksinerte mødre har høyere antistoffnivåer mot kikhoste ved fødsel (13, 17-23) og fram til første dose ved 2–3 måneder (12, 13, 17-19, 21, 24), sammenlignet med barn av mødre som ikke har fått kikhostevaksine (uvaksinerte, placebo- eller tetanusvaksinerte) (13, 17-19, 21). Dette tyder på at maternell vaksinasjon mot kikhoste gir overføring av høye nivåer av antistoffer til det nyfødte barnet. Selv om de maternelle antistoffnivåene avtar over tid, vil nivåene være forhøyet hos barna fram til første vaksinedose ved 2–3 md. alder (13, 17-19, 21, 24, 25).

Studier har også vist at maternell vaksinasjon av gravide kan påvirke barnets egen immunrespons negativt. Dette kalles blunting, og er nærmere beskrevet i kapittel 3.4.

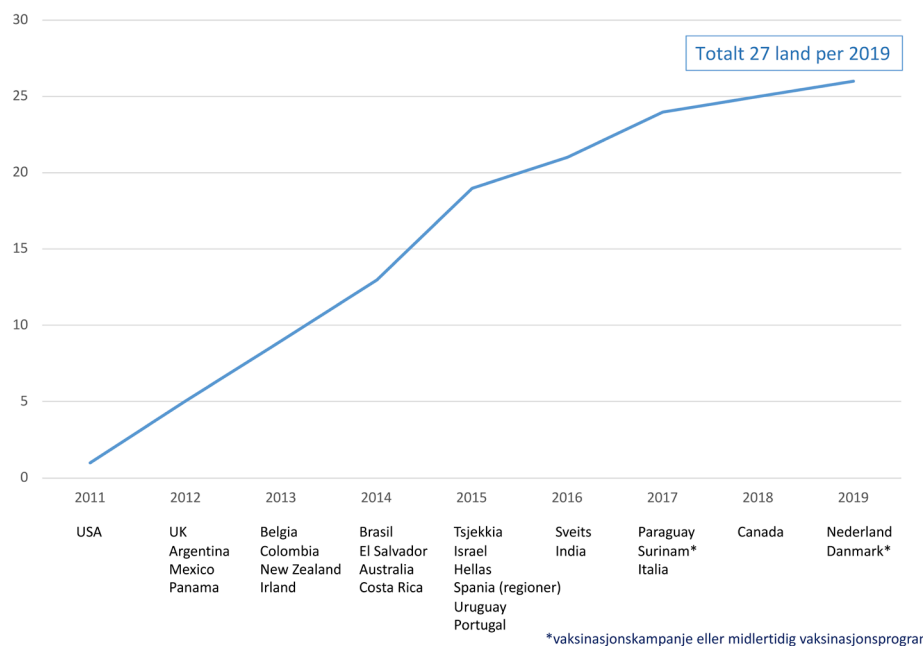
3 Maternell vaksinasjon mot kikhoste – erfaring, effekt og sikkerhet

3.1 Erfaring med maternell vaksinasjon mot kikhoste i andre land

I California i USA oppstod det et større utbrudd av kikhoste i 2010, med 9000 tilfeller registrert og 10 dødsfall blant spedbarn (26). Amerikanske smittevernmyndigheter, Center for Disease Control and Prevention (CDC), hadde siden 2005 anbefalt vaksinerings av nærkontakter til spedbarn ('cocooning'-strategi), men rådet ble i liten grad fulgt og implementering av anbefalingen var svært varierende. Undersøkelser i forbindelse med utbruddet viste at det var svært mange år siden flertallet av gravide kvinner hadde fått boosterdose med vaksine som også beskyttet mot kikhoste. Helsemyndighetene i California gikk derfor ut med råd om at gravide kvinner skulle anbefales kikhostevaksine i tredje trimester dersom det var flere år siden forrige boosterdose av vaksinen. I 2011 gjorde CDC anbefalingen landsdekkende (27). I 2012 utvidet CDC sin anbefaling til at gravide kvinner burde vaksineres mot kikhoste i siste trimester i hvert svangerskap, uavhengig av tidligere vaksinasjoner (28). Dette ble gjort med bakgrunn i studier som viste at antistoffer mot kikhoste ved vaksinasjon av voksne personer avtok raskt det første året og var på samme nivå som før vaksinasjon etter tre år (29, 30), samtidig som erfaring med vaksinasjon av gravide viste betryggende sikkerhetsresultater både for mor og foster/spedbarn.

I 2011/12 var det et utbrudd av kikhoste i England, med 14 dødsfall blant spedbarn som var for unge til å få første vaksinedose. I løpet av 2 måneder kom engelske helsemyndigheter Public Health England (PHE) med anbefaling om vaksinasjon av gravide i siste trimester (31). Etter dette har Pan-American Health Organization (PAHO), det regionale kontoret for Verdens helseorganisasjon i Nord- og Sør-Amerika, åpnet for maternell vaksinasjon mot kikhoste som et målrettet tiltak for å hindre kikhosteinfeksjon hos de minste spedbarna (32). Flere land på det amerikanske kontinent har innført tilbudet, i tillegg til flere europeiske land. Det er nå minst 27 land eller regioner som tilbyr eller anbefaler generell maternell vaksinasjon mot kikhoste (figur 4).

Det er stor variasjon i vaksinasjonsdekning mellom landene; de landene som rapporterer høyest dekning har 71,9 % (UK, 2018) (33), mens andre har 13 % (New Zealand, 2018)(34). I India anbefales kikhostevaksine til gravide i noen regioner, men vaksine finansieres ikke av myndighetene, og vaksinasjonsdekningen er lav og under 1 % (Shafi Kolhapure, personlig meddelelse). Programmenes suksess er avhengig av at det gis god informasjon til de gravide og helsepersonell som har svangerskapsoppfølging, at vaksinen er gratis og enkelt tilgjengelig. Videre har flere undersøkelser vist at anbefaling om vaksinasjon til den gravide kvinnen fra helsepersonell er forbundet med høyere opptak av vaksine enn hos kvinner som ikke får slik direkte anbefaling (35). Som ved annen vaksinasjon er tillit til helsemyndighetene og til anbefalingene fra disse også en viktig faktor for suksess.



Figur 4: Land/regioner som gir generell anbefaling om maternell vaksinasjon mot kikhoste (basert på informasjon hentet fra artikler, kontaktpersoner og hjemmesider til helsemyndigheter).
 * indikerer land med vaksinasjonskampanjer eller midlertidig anbefaling om maternell vaksinasjon i forbindelse med nasjonale utbrudd av kikhoste.

3.2 Effekt av maternell vaksinasjon mot kikhoste

- Vaksinasjon av mor i overgangen mellom andre og tredje trimester gir svært god beskyttelse mot alvorlig kikhoste hos barnet de første 2–3 levemåneder
- Studier som er gjort beregner vaksineeffekten av maternell vaksinasjon mot kikhoste til å gi mellom 69–93 % beskyttelse mot kikhoste hos barnet frem til alder for første vaksinedose

Flere land som har innført maternell vaksinasjon har evaluert effekten, enten ved beregning av vaksineeffekt (Vaccine effectiveness VE) eller ved beskrivelse av endringer i epidemiologi. Artiklene som beregner vaksineeffekt VE beskriver alle en beskyttende effekt av maternell vaksinerings mot kikhoste hos spedbarn i alderen før første vaksinedose (0–2 eller 0–3 måneder) (tabell 1)(36–46). Grad av beskyttelse varierer noe – England rapporterer høyest vaksineeffekt av maternell vaksinasjon med 90–93 % beskyttelse mot kikhoste hos barnet de første 2 levemåneder, og 95 % beskyttelse mot dødsfall av kikhoste hos spedbarn (38). En liten studie fra Spania viste vaksineeffekt av maternell vaksinasjon på 90,9 % mot kikhoste hos spedbarn i de første 3 levemåneder (43). Fra USA og Australia er det funnet noe mer varierende og til dels lavere vaksineeffekt av maternell vaksinasjon mot kikhoste hos spedbarn i alder før første vaksinedose (fra 69 % til 91,4 %), også hvis man ser på vaksineeffekt for å unngå sykehusinnleggelse for kikhoste (72–94 %) (39–42, 44, 45). Ulike overvåkrutiner for kikhoste i de enkelte land kan forklare noe av forskjellen: UK rapporterte i 2012 14 dødsfall hos spedbarn og en insidens av kikhostesykdom på 18,9 per 100 000, mens Australia i 2011 hadde 1 dødsfall og en insidens av kikhostesykdom på 182,3 per 100 000. Bedre rutiner for å fange opp mildere forløp av kikhoste utenfor sykehus, vil føre til flere registrerte tilfeller og kan gi lavere beregnet vaksineeffekt.

Det som ikke problematiseres i studiene, er at vaksineeffekt beregnes i forhold til forekomst i år med utbrudd og mange tilfeller. Det er kjent at forekomsten av kikhoste har naturlige sykluser/svingninger, og at det etter år med utbrudd vil bli år med færre tilfeller. Derfor kan beregnet vaksineeffekt av maternell vaksinasjon være overestimert der den beregnes like etter utbrudd, og det kan også forklare noe av forskjellene som er rapportert. Bedre overvåking av tilfeller som behandles utenfor sykehus og lengre observasjonstid av tiltaket er derfor nødvendig for å kunne angi en mer presis beregning av vaksineeffekten av maternell vaksinasjon mot kikhoste. Likevel har studiene som er gjort hittil alle vist overbevisende og utvetydig beskyttende effekt mot kikhoste hos barn i alder før første vaksinedose.

Tabell 1: Oversikt over studier som har beregnet vaksineeffekt (Vaccine effectiveness) av maternell vaksinasjon.

Forfatter, år (ref)	Land	Type studie	Antall inkludert	VE Barn < 2 og 3 måneder
Amirthalingam 2014 (36)	UK	Observasjon	104 tilfeller barn<3md 90 kjent MV status	90 % 2md/91 % 3md (84 % ved estimert lav vaksinasjonsdekning)
Dabrera 2015 (37)	UK	Kasuskontroll	58 tilfeller barn<2md, 71% MV 55 kontroller, 17% MV	93 % 2md
Amirthalingam 2016 (38)	UK	Observasjon	243 tilfeller, 36 med MV 11 dødsfall, 1 med MV	90 % 2md/91 % 3md 95 % mot død
Winter 2017 (39)	USA	Observasjon	752 tilfeller barn<2md 420 kjent MV status	72 % 2md mot sykehusinnleggelse MV+ kasus var eldre, hadde mindre klassiske symptomer og kortere innleggelser
Winter 2017 (40)	USA	Observasjon	994 971 fødsler, 75 791 MV 321 tilfeller barn<2md, 562< 3m	85 % 2md/72 % 3md
Baxter 2017 (41)	USA	Observasjon	149 982 fødsler, 68 168 MV 17 tilfeller barn<2md, 10 innlagt	VE 91,4 % 2md (når vaksine gitt 3.trimester)
Skoff 2017 (42)	USA	Kasuskontroll	251 tilfeller barn<2md, 22 MV 682 kontroller, 117 MV	77,7 % 2md (når vaksine gitt 3.trimester) 90,5 % mot sykehusinnleggelse
Bellido-Blasco 2017 (43)	Spania	Kasuskontroll	22 tilfeller barn<3md, 5 MV 66 kontroller, 41 MV	90,9 % 3md
Saul 2018 (44)	Austr	Kasuskontroll	117 tilfeller barn<6m 117 kontroller<6m	69 % 3md (39% 6md) 94 % mot sykehusinnleggelse
Becker-Dreps 2018 (45)	USA	Observasjon	675 000 fødsler, 90 500 MV	46 % 6md 75 % 6md mot sykehusinnleggelse
Fernandes 2019 (46)	Brasil	Kasuskontroll	42 tilfeller barn<2md 248 kontroller<2md	82,6 % 2m

Forkortelser: MV = maternell vaksinasjon, md = alder i måneder

3.3 Sikkerhet ved maternell vaksinasjon mot kikhoste

- Omfattende oppfølgingsstudier er gjort for å avdekke eventuelle bivirkninger og uønskede hendelser som kan settes i sammenheng med vaksinasjon mot kikhoste i svangerskapet
- Ved sammenligning av Tdap-vaksinerte gravide kvinner med uvaksinerte, er det ikke funnet økt risiko for bivirkninger eller uønskede utfall hos foster eller barnet, hos mor, eller uønskede utfall av svangerskapet
- Det er registrert to svangerskaps- og fødselskomplikasjoner i tre amerikanske studier som ikke er funnet i andre amerikanske studier eller i andre land. Funnene er derfor så langt usikre.

Vaksinasjon av gravide kvinner fører med seg flere utfordringer enn vaksinasjon av andre grupper. Et mål for all bruk av vaksiner i svangerskapet er at de verken skal kunne føre til alvorlige bivirkninger eller uønskede hendelser hos den gravide kvinnen, eller påvirke svangerskapet og svangerskapsforløpet, fosteret og det nyfødte barnet negativt.

Generelt er vaksiner kontraindiserte i første trimester som et føre-var prinsipp. I første trimester skjer organutviklingen hos fosteret. Uheldig påvirkning av denne prosessen kan føre til misdannelser hos fosteret. I tillegg er det høy forekomst av spontanabort tidlig i svangerskapet. Likevel er det aldri vist at utilsiktet vaksinasjon eller vaksiner gitt på grunn av høy risiko for sykdom (for eksempel post-eksponerings vaksinasjon) har ført til abort eller misdannelser hos fosteret. For noen vaksiner, herunder influensavaksinasjon, er det vist at vaksinasjon i første trimester ikke gir økt risiko for uønsket påvirkning av svangerskapet. Influensavaksinasjon anbefales rutinemessig til gravide i mange land (47). Det beste tidspunktet for å vaksinere i svangerskapet er likevel i andre eller tredje trimester, både ut fra føre-var forsiktighet og fordi det er optimalt tidspunkt for overføring av antistoffer fra mor til fosteret (beskrevet i kapittel 2.3).

Bivirkninger av vaksiner og risikoen for alvorlige hendelser etter vaksinasjon undersøkes ved gjennomføring av studier før markedsføringsgodkjennelse, overvåking av bivirkninger rapportert etter at vaksinen har kommet på markedet, og ulike oppfølgingsstudier.

Kikhosteholdige vaksiner som er på markedet i dag, har ikke vært utprøvd på gravide kvinner før markedsføringstillatelse da de ikke ble utviklet med tanke på bruk i denne gruppen.

Det er nå gjort flere studier av kvinner som har mottatt kikhosteholdig-vaksine i svangerskapet, og svangerskapsutfall, fosterpåvirkning og sykdom hos det nyfødte barnet (17, 19, 20, 48-52). Disse studiene kan deles inn i studier som enten har sett på akutte bivirkninger som oppstår kort tid etter vaksinasjon (stort sett er kasus-kontroll-studier med få deltagere, tabell 2) eller er større observasjonsstudier med data fra helseregistre for å se etter uønskede hendelser senere i svangerskapet, under fødselen eller hos det nyfødte barnet (tabell 3).

Tabell 2: Oversikt over studier som har sett på bivirkninger oppstått kort tid etter vaksinasjon av gravide kvinner med kikhosteholdig vaksine.

Forfatter, år (ref)	Land	Studietype	Antall gravide/barn	Funn
Munoz 2014 (17)	USA	RCT	32 MV Tdap 15 post-partum Tdap 32 ikke-gravide Tdap	Like mye lokalreaksjoner Feber hyppigst post-partum, men små tall. Ingen SAE som tilskrives vaksine
Sukumaran 2015 (48)	USA	Retrospektiv kohort	29155 MV Tdap	Akutte bivirkninger sammenlignet hos vaksinerte gravide i.f.t. tid siden forrige mottatte Tdap: <2 år (17 %), 2–5 år (34 %) og >5 år (49 %) tidligere (allergiske, lokale og feberreaksjoner, Guillain-Barré Syndrom). Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av utfallene.
Sukumaran 2015 (49)	USA	Retrospektiv kohort	36844 MV Tdap og influensavaksine	Akutte bivirkninger sammenlignet hos gravide vaksinert med Tdap og influensavaksine enten samtidig (8464, 23 %) eller sekvensielt (28380, 77 %) (allergiske, lokale og feberreaksjoner, Guillain-Barré Syndrom). Ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av utfallene.
Maertens 2016 (20)	Belgia	Kontrollert kohortstudie	57 MV Tdap 42 placebo	47/57 gravide i vaksinegruppe rapporterte 50 bivirkninger. De fleste milde (hevelse og stivhet i armen) og gikk over innen 72t. 11 SAE hos vaksinerte vs 3 SAE hos uvaksinerte, men vurdert ikke relatert til vaksine.
Hoang 2016 (19)	Vietnam	RCT	52 MV Tdap 51 MV TT (kontroll)	23/52 vs 22/51 studiedeltagere rapporterte bivirkninger, varighet 1,3 vs 1,2 dager. Vanligst stivhet, hevelse og kløe på injeksjonsstedet. 6 deltagere angitt med SAE, ingen forskjell mellom gruppene.
Petousis-Harris 2016 (50)	New Zealand	Prospektiv observasjon	793 MV Tdap	80 % lokalreaksjoner, 2 – 8 % feber og andre lette systemiske reaksjoner. 31 SAE, ingen opphopning på spesielt tidspunkt, ingen oppfattet som vaksinerelatert. 27,9 % fikk samtidig influensavaksinasjon.
Villarreal-Pérez 2017 (51)	Mexico	RCT	90 MV Tdap 81 placebo	Immunresponsstudie. Rapporterte bivirkninger dominert av lokalreaksjon første 48t men likt i begge grupper (22 vs 21 %). Ingen meldte bivirkninger 1 måned etter vaksinasjon. Ingen spesifikke opplysninger om spedbarna som ble fulgt i 6 måneder
Halperin 2018 (52)	Canada	RCT	135 MV Tdap 138 Td	Randomisering mellom Td/Tdap. Ingen vesentlige forskjeller i lokalreaksjoner, systemiske reaksjoner eller SAE. Ingen forskjell i medfødte misdannelser eller neonatale komplikasjoner.

Forkortelser: MV = maternell vaksinasjon med kikhosteholdig vaksine, SAE = serious adverse event (alvorlig hendelse som oppstår tidsmessig etter vaksinasjon), Tdap = tetanus, difteri, acellulær kikhostevaksine, TT = stivkrampevaksine, Td = boostervaksine mot stivkrampe og difteri, RCT = Randomisert klinisk utprøving.

Studier av bivirkninger hos gravide som har oppstått kort tid etter vaksinasjon med kikhosteholdig vaksine, er oppsummert i tabell 2 (17, 19, 20, 48-51, 53). Generelt finner man ikke at gravide kvinner har mer lokale bivirkninger eller vanlige systemiske bivirkninger (eks. feber, muskelverk, hodepine) enn gruppen de er sammenlignet med eller i forhold til det som er vanlig for disse vaksinene uavhengig av svangerskap. Munoz et al (17) finner faktisk at gravide kvinner har mindre tendens til systemiske reaksjoner enn kvinner som vaksineres før eller etter svangerskap. Dette forklares med at immunsystemet hos gravide er midlertidig endret for å gi økt toleranse og undertrykke betennelsesreaksjoner, men det er små tall. I andre studier er det ikke sett økt risiko for alvorlige hendelser tidsmessig knyttet til vaksinasjon (serious adverse events, SAE) hos gravide kvinner som fikk kikhosteholdig vaksine sammenlignet med kontrollgruppen (kontrollgruppene har oftest fått placebo, i studier fra Vietnam og Canada er det gitt ren tetanusvaksine).

Studier som er gjort for å se om vaksinasjon av mor med kikhosteholdig vaksine i svangerskapet kan føre til økt forekomst av svangerskapskomplikasjoner, negative svangerskapsutfall, fosterpåvirkning og negative helseutfall hos det nyfødte barnet er oppsummert i tabell 3(48, 54-66). Et stort antall gravide kvinner og barn er inkludert i disse studiene. De største studiene baserer seg på helsedata i helseregistre, hvor vaksinasjonsstatus hos mor er koblet med forhåndsdefinerte svangerskapsutfall. De mindre studiene er prospektive oppfølgingsstudier av gravide kvinner som har fått vaksine i svangerskapet og hvor alle utfall er vurdert hos mor og barn. Det er ikke funnet økt risiko for viktige utfall som prematur fødsel, lav fødselsvekt, fosterdød eller dødfødsel i noen studier. Det er heller ikke sett negativ påvirkning på barnets helse i oppfølgingsperioder etter fødsel på 6–12 måneder.

I tre amerikanske studier er det påvist en liten, signifikant økning av utfallet chorioamnionitt og i en studie også risiko for blødning i svangerskapet (56, 61, 62).

Chorioamnionitt er en klinisk diagnose hvor det er mistanke om inflammasjon/infeksjon i av hinnene som omgir fosteret. Diagnosen stilles på bakgrunn av en klinisk vurdering og kjennetegnes av feber over 38°C hos den gravide kvinnen, tachykardi (rask hjerteraksjon) hos den gravide og/eller fosteret, ømhet over livmoren, og illeluktende fostervann. Chorioamnionitt er bare sett på slutten av svangerskapet (fra hhv. uke 34 og 37 i studiene), uten tidsmessig sammenheng med vaksinasjonstidspunkt, og der diagnosen er verifisert blir den påvist patologisk kun i en femtedel del av tilfellene (67). Ved en økt forekomst av reell chorioamnionitt ville man forvente en samtidig økning av utfall som prematuritet, neonatale infeksjoner, og eventuelt neonatale kramper, men det er ikke funnet i noen av studiene. Det er derfor usikkert om maternell vaksinasjon mot kikhoste reelt gir økt risiko for chorioamnionitt.

En studie fant høyere relativ risiko for blødning etter fødsel (post-partumblødning)(62). Den totale forekomsten av post-partumblødninger var i midlertid lav på 2,4%. Det er ikke funnet høyere risiko for post-partumblødning hos vaksinerte gravide kvinner i andre studier.

Tabell 3 Oversikt over studier som er gjort for å finne eventuell opphopning av svangerskapskomplikasjoner, negative svangerskapsutfall, fosterpåvirkning og negative helseutfall hos det nyfødte barnet når mor er vaksinert med kikhosteholdig vaksine i svangerskapet.

Forfatter, år (ref)	Land	Studie-type	Antall gravide/barn	Undersøkt for (resultater med signifikante funn merket*)																			
				Maternell død	Fosterdød/dødfødsel	Chorioamnionitt	Postpartum endometritt	Hypertensiv tilstand i sv.skapet	Blødning, placenta/vasa previa	Uterusruptur	Prematur fødsel	PROM (prematur hineruptur)	Føtal stress (fetal distress)	Indusert fødsel	Fødselsmåte	LBWT, VLBW, SGA	APGAR score ved 5 minutter	Medfødt misdannelse	Neonatal nyresvikt	Mikrocefali	Perinatale kompl./infeksj	Innleggelse NFI	Oppfølging 6-12m
Shakib 2013 (54)	USA	Retrospektiv kohort	138 MV Tdap 552 kontr/162448 grav		X						X						X		X				X
Donegan 2014 (55)	UK	Kohort, historisk matchet kontroller	20074 MV Tdap	X	X			X	X	X	X		X		X		X			X			
Kharbanda 2014 (56)	USA	Registerstudie	26299 MV Tdap 123494 gravide			X*		X			X						X						
Morgan 2015 (57)	USA	Retrospektiv kohort	7152 MV Tdap 226 uvaks gravide		X	X												X				X	
Sukumaran 2015 (48)	USA	Retrospektiv kohort	29155 MV Tdap								X						X						
Walls 2016 (58)	NZ	Prospektiv kohort observ	403 MV Tdap 408 barn		X						X						X		X				X
Berenson 2016 (59)	USA	Retrospektiv kohort	1109 MV Tdap 650 uvaks gravide			X	X				X	X			X	X	X	X	X			X	
DeSilva 2016 (60)	USA	Retrospektiv kohort	41654 MV Tdap 282809 uvaks gravide																		X		
DeSilva 2017 (61)	USA	Retrospektiv kohort	45008 MV Tdap 152556 uvaks gravide			X*																X	
Layton 2017 (62)	USA	Kohortstudie	148000 MV Tdap 1 mill. fødsler			X*			X*														
Griffin 2018 (63)	NZ	Kohortstudie	8178 MV Tdap 68550 gravide totalt					X	X		X						X						
Wanlapakort 2018 (64)	Thai	Prospektiv kohort	370 MV Tdap		X			X			X						X	X					
McHugh 2018 (65)	Aus	Prospektiv kohort for influensavaksinering	1149 MV Tdap 3521 uvaks gravide								X						X						
Sukumaran 2018 (66)	USA	Retrospektiv kohort m Case-Control	413034 fødsler 25222 innl, 157 dødsfall								X						X						X

Forkortelser: Innl = innleggelser, Kontr = kontroller, MV = Maternell vaksinasjon, SGA = liten for gestasjonsalder, LBW = lav fødselsvekt, VLBW = veldig lav fødselsvekt, NFI = Nyfødttintensiv avdeling.

I tillegg til studiene i tabellen, har en amerikansk studie har brukt helseregisterdata for å vurdere om maternell vaksinasjon mot kikhoste øker risiko for utvikling av autisme (autism spectrum disorder, ASD) hos barna (68). 81 993 barn født i perioden fra 2011 til 2014 ble inkludert i studien. 1341 barn (1,6%) av disse fikk autisme-diagnose. Forekomst (insidens) i gruppen der mødrene var vaksinert mot kikhoste i svangerskapet var 3,78 per 1000 sammenlignet med 4,05 per 1000 i gruppen der mødrene ikke hadde tatt vaksine i svangerskapet. Studien konkluderte med at det ikke var evidens for økt risiko for ASD assosiert med maternell vaksinasjon mot kikhoste.

Også i overvåkingssystemet for mistenkte vaksinebivirkninger i USA (Vaccine Adverse Event Reporting System, VAERS) er det gjort analyser for å studere antall rapporterte uønskede hendelser etter maternell kikhostevaksinasjon (69, 70). Utfall som er studert er bl.a. spontanabort, dødfødsler, og premature fødsler, og heller ikke her er det reist bekymringsfulle signaler for sikkerhet ved maternell vaksinasjon mot kikhoste.

3.4 Påvirkning av vaksineresponser hos spedbarn ved maternell vaksinasjon mot kikhoste (blunting)

- Maternell vaksinasjon kan gi blunting av barnets vaksineresponser (reduerte antistoffnivåer), men effekten avhenger av vaksinetype og regime
- Blunting avhenger av når barnet starter sin primærvaksinasjon, og antas å være mer uttalt når vaksinasjonen starter tidlig
- Blunting kan også sees for andre antigener enn kikhoste, f.eks. mot difteri eller pneumokokk-antigener
- Blunting-effekten ser ut til å bli delvis opphevet etter en boosterdose i annet leveår
- Det er ikke klarlagt om blunting har noen klinisk betydning

3.4.1 *Maternelle antistoffer kan påvirke vaksineresponser hos spedbarn (blunting)*

En rekke studier har vist at maternelle antistoffer hos nyfødte kan interferere med spedbarnets immunrespons ved senere vaksinasjon med vaksiner som inneholder de samme vaksineantigenene og dermed føre til lavere antistoffnivåer hos barnet etter vaksinasjon (71). Dette kalles for blunting eller interferens. Mekanismen for blunting er ukjent.

3.4.2 *Blunting av antistoffrespons mot kikhoste*

Blunting ble vist for helcelle kikhostevaksine i amerikanske studier allerede på 1940-tallet der man observerte at spedbarn med høye maternelle antistoffnivåer mot kikhoste fikk lavere antistoffnivåer etter vaksinasjon (72). Disse funnene er senere bekreftet i en rekke studier (14, 73, 74).

Flere studier har også rapportert blunting av antistoffnivået mot kikhoste-antigener etter primærvaksinasjon av barn når mor er vaksinert med acellulær kikhostevaksine (Tdap) i svangerskapet, se oppsummering av funn i tabell 4. Man har også sett at blunting kan påvirke antistoff-kvaliteten hos vaksinerte barn (75). Ikke alle studier observerer blunting

etter maternell Tdap-vaksinasjon. De ulike resultatene kan skyldes ulik antigensammensetning i vaksinene som er testet (for både mødre og barn) og ulike vaksinasjonsregimer (særlig for barna) (76). Da man ikke vet hvilke nivåer av antistoffer mot kikhosteantigener som trengs for å være beskyttet, er det vanskelig å vurdere betydningen av blunting.

Det kan være en ulempe å vaksinere barnet tidlig (ved 2-månedersalder eller tidligere), da eldre barn både har utviklet et mer modent immunforsvar og vil ha lavere nivåer av hemmende maternell antistoffer (77). I mange land vaksineres barn med første dose kikhostevaksine allerede ved 2-måneders alder. De fleste studier som har undersøkt blunting er gjort med dette regimet. I Norge gir vi første dose ved 3 måneder, man kan derfor anta at blunting-effekten vil være lavere enn ved tidligere vaksinasjon. En ny studie fra Nederland fra 2019 viser at nivået av maternelle antistoffer er lavere ved 3-månedersalder enn 2-månedersalder (21).

Flere studier har vist at effekten av blunting i liten/mindre grad var tilstede etter en boosterdose gitt ved 12–24 måneders alder, men resultatene er ikke entydige (tabell 4). For eksempel fant studien fra Nederland med første dose ved 3-månedersalder at det fortsatt var signifikant lavere nivåer av kikhoste-antistoffer én måned etter boostervaksinasjon (21).

Tabell 4: Artikler som har undersøkt blunting av maternelle antistoffer på barnets immunrespons.

Forfatter, år (ref)	Land	Antall gravide/barn (n = antall)	Funn
Burstyn, 1983 (73)	USA	Uvaksinerte mødre Barn DTWP	Blunting for PT og FHA hos spedbarn med høye antistoffnivåer i navlestrengsblod.
Van Savage, 1990 (14)	USA	Uvaksinerte mødre Barn DTWP	Blunting for PT ved høye konsentrasjoner av maternelle antistoffer.
Englund, 1995 (78)	USA	Uvaksinerte mødre Barn DTWP el DTaP, n=2342, fordelt på 15 ulike vaksiner	Blunting påvist for PT-antistoffer etter helcellvaksinering av spedbarn, men ikke for acellulære kikhoste vaksine. Blunting ble sett for FHA, PRN, FIM, og difteri hos de vaksinert med acellulær kikhostevaksine.
Hardy-Fairbanks, 2013 (18)	USA	MV Tdap (n=16) Uvaksinerte mødre (n=54)	Blunting påvist for PT, FHA og PRN etter primærvaksinasjon, men ikke før og etter boosterdose ved 12–18 md
Munoz, 2014 (17)	USA	MV Tdap (n=33) Placebo (n=15)	Blunting påvist etter primærvaksinasjon for FHA, men ingen blunting etter 4. dose (boosterdose)
Jones, 2014 (79)	UK	Uvaksinerte mødre (n=36)	Ingen sammenheng mellom antistoffnivåer mot PT/FHA ved fødsel (navlestrengsblod) og senere respons på kikhostevaksine etter primærvaksinasjon (ingen blunting)
Ladhani, 2015 (80)	UK	MV Tdap-polio (n=141) Uvaksinerte mødre (historiske kontroller, n=246)	Blunting påvist for PT, FHA og FIM og også for difteri og pneumokokkantigener men antistoffnivåene var over beskyttende nivå (unntak serotype 3, 5 og 9V)

Forfatter, år (ref)	Land	Antall gravide/barn (n = antall)	Funn
Hoang, 2016 (19)	Vietnam	MV Tdap (n=52) Kontroll MV TT (n=51)	Blunting påvist for PRN og for difteri etter primærvaksinasjon
Kent, 2016 (12)	UK	MV Tdap (n=31) Uvaksinerte mødre (n=121) Premature barn	Blunting påvist for FHA etter primærvaksinasjon, men ikke etter booster ved 12 md alder
Maertens, 2016 (20)	Belgia	MV Tdap (n=57) Uvaksinerte mødre (n=42)	Blunting påvist for PT (og difteri) etter primærvaksinasjon
Maertens, 2016 (81)	Belgia	MV Tdap (n=55) Uvaksinerte mødre (n=24) Oppfølgingsstudie til (20)	Noe blunting påvist for PT etter 4. dose (boostervaksine). Før boosterdosen noe blunting for PRN og difteri
Maertens, 2016 (82)	Vietnam	MV Tdap (n=30) Kontroll MV TT (n=37) Oppfølgingsstudie til (19)	Blunting påvist for tetanustoksoid etter 4. dose (booster). Ingen bluntingeffekt for kikhosteantigener eller difteri
Maertens, 2017 (83)	Belgia	Mødre vaksinert etter fødsel. Sammenligning av søsken født før og etter vaksinasjon.	Blunting mot PT, FHA og PRN hos barn født i neste svangerskap (søsken)
Maertens, 2017 (84)	Belgia	Oppfølgingsstudie til (20)	Blunting påvist for pneumokokkantigener etter 2 doser pneumokokkvaksine (Prevenar13), men antistoffnivå var over antatt beskyttende nivå. Ingen blunting etter boosterdose ved 12 md alder unntatt for serotype 1 og 4
Caboré, 2017 (75)	Belgia	MV Tdap (n=55) Uvaksinerte mødre (n=26) Oppfølgingsstudie til (81)	Lavere kvalitet (aviditet) av PT-antistoffer etter boosterdose ved 15 md
Rice, 2019 (13)	UK	MV Tdap (n=16) Uvaksinerte mødre (n=15)	Ingen blunting påvist etter primærvaksinasjon. Etter primær PCV13 vaksinasjon så man blunting mot serotype 7
Barug, 2019 (21)	Nederland	MV Tdap (n=58) Kontroller post-partum Tdap (n=60) Barna vaksinert ved 3, 5 og 11 md (2+1) Historiske barnekontroller ved 2, 3, 4, 11 md (3+1) (n=66)	Blunting påvist for PT, PRN og FHA underveis og etter primærvaksinasjon og etter boosterdosen gitt ved 11 md

MV = maternell vaksinasjon, md = måned, PT = pertussistoksin, FHA = filamentøst hemagglutinin, FIM = fimbriae, PRN = pertaktin, Tdap = boostervaksine mot stivkrampe, difteri og acellulær kikhoste, Tdap = fulldosevaksine mot difteri, stivkrampe og helcelle kikhostekomponent.

3.4.3 Blunting av andre vaksineantigener

Blunting har også blitt observert mot andre vaksineantigener enn kikhosteantigener etter maternell vaksinasjon (tabell 4). Dette gjelder f.eks. antistoffresponser mot difteri der man har sett lavere antistoffnivåer hos barn av mødre vaksinerte med Tdap i svangerskapet (20, 24).

Maternelle antistoffer mot bærerproteiner i konjugatvaksiner kan også forårsake blunting. Bærerproteiner brukes i konjugatvaksiner for å bedre immunresponsen mot karbohydrat-antigener. Bærerproteiner kan ofte være andre vaksineantigener, som for eksempel modifisert difteritoksin (CRM-197) eller tetanustoksoid. Det er rapportert blunting av responsen mot enkelte pneumokokk-serotyper når barn av Tdap vaksinerte mødre får konjugatvaksine mot pneumokokker, og dette antas å skyldes at maternelle antistoffer mot difteri interferer med responsen på CRM-197 (24, 84).

3.4.4 Klinisk relevans av blunting?

Den eventuelle kliniske betydningen av blunting er uviss siden det ikke foreligger noe korrelat til beskyttelse for kikhoste. Betydningen av blunting har vært forsøkt undersøkt i studier på vaksineeffekt av maternell vaksinasjon. Der mor er vaksinert i svangerskapet, kan det beregnes om maternell vaksinasjon gir tilleggsbeskyttelse (positiv vaksineeffekt) eller om blunting kan føre til dårligere beskyttelse av barnet, økt risiko for sykdom og dermed svekket beskyttelse mot kikhosteinfeksjon på et senere tidspunkt (negativ vaksineeffekt).

Kun to studier har beregnet slik vaksineeffekt av maternell vaksinasjon i tillegg til spedbarnsvaksinasjon (38, 41)(tabell 5). Så langt har man ikke kunnet vise at blunting av barnets immunrespons øker risiko for kikhosteinfeksjon hos barnet. Vaksineeffekt beregninger er gjort før første vaksinedose (hovedmålsetning med maternell vaksinasjon), og etter henholdsvis første, andre og tredje vaksinedose. De to studiene som har sett på dette er også de studiene som beregner høyest vaksineeffekt av maternell vaksinasjon mot kikhoste hos spedbarn de to første levemånedene. Barna ble fulgt opp til om lag 1-årsalder.

Tabell 5: Vaksineeffekt (VE) av maternell vaksinasjon (MV) hos spedbarn etter start av spedbarnsvaksinasjon. Prosentene indikerer tilleggsbeskyttelse av maternell vaksinasjon utover den beskyttelse barnet selv får ved spedbarnsvaksinering.

Forfatter, år (ref)	Land	Type studie	VE ved MV første 2 måneder	VE ved MV etter start spedbarnsvaksinasjon (tilleggsbeskyttelse)	Vaksine-program
Amirthalingam 2016 (38)	UK	Observasjon	90%	73 kikhostetilfeller hvorav 26 med vaksinerte mødre MV-VE hos spedbarn etter 1D: 82%, MV-VE hos spedbarn etter 2D: 69% MV-VE hos spedbarn etter 3D: 29%	2+3+4 måneder
Baxter 2017 (41)	USA	Observasjon	91.4%	MV-VE hos spedbarn etter 1D: 81.4% MV-VE hos spedbarn etter 2D: 6.4% MV-VE hos spedbarn etter 3D: 65.9%	2+4+6 måneder

Forkortelser: D = dose.

En modelleringsstudie med tall fra England indikerer at dersom blunting har en klinisk effekt, vil den først kunne ses etter 10 år eller mer med maternell vaksinasjon, og da i form av økt forekomst av kikhoste hos barn i alderen 5–10 år (85). I England har de vaksinert gravide siden 2012, slik at empiriske data om eventuelle langtidseffekter først vil foreligge om noen år. Flere studier er nødvendig.

3.5 Tidspunkt for maternell vaksinerings: vaksinere gravide i 2. eller 3. trimester?

Selv om det optimale tidspunktet for vaksinerings av gravide for best mulig beskyttelse av spedbarnet ikke er helt avklart, tyder de fleste studier på at det er best å vaksinere i overgangen mellom andre og tredje trimester eller i begynnelsen av tredje trimester.

Noen studier viser at antistoffnivået hos nyfødte er høyest ved vaksinerings av mor i 2. trimester, andre ved vaksinerings i 3. trimester og noen finner at tidspunktet for vaksinasjon ikke har noen betydning (86, 87). En studie fra Israel fant at maternell vaksinerings mellom uke 27 og 30(+6) ga høyere konsentrasjon av IgG mot pertussistoksin (PT) ved fødsel enn vaksinerings fra uke 31 (88). I 2012 ga Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) i USA ut en anbefaling om vaksinerings mot kikhoste i svangerskapet (28). De anbefaler å vaksinere med Tdap mellom gestasjonsuke 27 og 36 uke for å sikre optimal overføring av maternelle antistoffer til barnet, men sier også at vaksinen kan gis når som helst i svangerskapet. I tillegg anbefaler de post-partum vaksinerings så raskt som mulig av mødre som ikke har vært vaksinert før eller under svangerskapet. I Storbritannia vaksinere de fra og med 16. svangerskapsuke, etter ordinær ultralydundersøkelse i svangerskapet (89). Campbell et al har sett på timing for vaksinerings i en review-artikkel (87). De konkluderte med at det trengs flere studier for å se på best mulig timing av vaksinasjon og om gjentatt vaksinerings i påfølgende svangerskap kan påvirke beskyttelsen av vaksinen.

4 Andre aktuelle tiltak for å beskytte barn under 1 år mot kikhoste

I Norge meldes flere tilfeller av kikhoste enn andre land, men få tilfeller hos spedbarn. I dette kapittelet gjør vi rede for tiltak i Norge som kan påvirke forekomst av kikhoste hos barn under 1 år.

4.1 Vaksinerer med første vaksinedose til rett alder

Studier har vist at den første dosen med kikhostevaksine effektivt beskytter mot død forårsaket av kikhoste, selv om den ikke kan beskytte mot sykdom (90, 91). Dette krever riktignok at dosen er gitt minst 14 dager før symptomdebut. Det er derfor svært viktig å starte vaksinerer ved anbefalt alder, og å unngå forsinkelser. Spedbarnsvaksinerer i Norge og resten av Norden 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 én måned eller mer (4). Det betyr at de yngste barna kan oppnå tidligere beskyttelse dersom dagens anbefalinger følges.

4.2 Forebyggende tiltak ved påvist kikhoste i nærmiljøet til et ufullstendig vaksinerte barn

Folkehelseinstituttet har en stående anbefaling om at uvaksinerte eller ufullstendig vaksinerte barn under 2 år som er nærkontakt eller husstandsmedlem til en person med kikhoste, skal vurderes for forebyggende tiltak for å unngå kikhostesykdom hos det sårbare barnet. Tiltakene som er aktuelle er forebyggende antibiotika og/eller vaksinerer (92).

Tiltakene blir delt inn etter grad av eksponering for kikhostesmitte. Ved kikhoste i husstanden anbefales profylaktisk antibiotika (erytromycin) behandling og eventuelt oppstart eller oppdatering av vaksinerer både til det aktuelle barnet og til andre ikke-beskyttede individer i husstanden. Dersom barnet er nærkontakt, men utenfor samme husholdning, anbefales erytromycinprofylakse og eventuell vaksinerer kun til det aktuelle barnet.

Tidligere er det i reseptregisteret sett at det er en økning i erytromycin-forskriving til barn under 1 år ved større utbrudd (93), noe som kan tyde på at denne anbefalingen følges. Vi har ingen studier fra Norge som har undersøkt sammenhengen mellom denne anbefalingen og eventuelt redusert forekomst eller alvorlighet av kikhoste hos barn under 2 år i Norge.

4.3 Sykehusinnleggelse ved påvisning av kikhoste hos spedbarn

I følge Norsk barnelegeforenings Akuttveileder i Pediatri er det anbefalt å legge inn alle barn under 3 måneder med mistenkt kikhoste til observasjon (94). Det anføres at innleggelse bør vurderes også hos barn 3–6 måneder og uansett alder hos barn med hjerte- og/eller lungesykdom. Bakgrunnen for denne anbefalingen er at små spedbarn kan ha rask utvikling av pustevansker og pustestopp ved kikhoste, også ved korrekt igangsatt antibiotikabehandling. Det er ikke gjort studier som har undersøkt effekten av dette tiltaket i Norge, men tiltaket kan ha innvirkning på alvorlige utfall og død av kikhoste hos spedbarn. På den annen side kan studier der sykehusinnleggelse brukes som definisjon på alvorlighet gi et feilaktig bilde av høy alvorlighetsgrad i denne gruppen.

4.4 Ekstra dose kikhostevaksine til premature barn

Forekomsten av kikhoste og risikoen for hospitalisering er høyere hos premature enn hos fullbårne barn. Særlig barn som er født før svangerskapsalder 32 uker trenger tidlig beskyttelse mot kikhoste. Ettersom maternelle antistoffer overføres fra mor til fosteret i størst grad mot slutten av svangerskapet, vil også premature barn i mindre grad ha maternelle antistoffer ved fødsel, med lavere beskyttelse jo lavere gestasjonsalder. Smitte kan i uheldige tilfeller skje på sykehuset eller straks barnet kommer hjem til familien. Allerede etter første vaksinedose reduseres risikoen for alvorlig forløp av kikhoste (90).

Folkehelseinstituttet gjorde i 2018 en kunnskapsoppsummering om vaksinasjon av premature barn mot kikhoste og invasiv pneumokokksykdom i samarbeid med Folkhälsomyndigheten i Sverige (95). Det ble gjennomgått studier med premature barn ned til 23 ukers gestasjonsalder (GA) og som var 6 uker eller eldre ved første vaksinedose. I studiene var det gitt tre vaksinedoser i første levehalvår med første dose ved 6–8-ukersalder, mens det i Norge gis to doser i barnets første levehalvår med første dose ved 3-månedersalder. En oppsummering av resultatene viste at premature barn har god immunologisk respons på vaksinen og får beskyttelse mot kikhoste tilsvarende fullbårne barn. Rapporten konkluderte med at vaksinasjon av premature barn fra 6–8 ukers kronologisk alder kan gi tidligere og bedre beskyttelsen mot kikhoste.

Folkehelseinstituttet har derfor gått ut med nye råd angående vaksinasjon av premature barn (96). Premature født før 32 ukers alder (gestasjonsalder 32 uker og 0 dager) gis en ekstra dose med vaksine mot kikhoste (dose 0) ved 6 til 8 ukers kronologisk alder. Det er den seksvalente vaksinen mot difteri-stivkrampe-kikhoste-polio-Hib og hepatitt B som brukes til spedbarnsvaksinasjon i barnevaksinasjonsprogrammet som benyttes. Anbefalingen ble gjeldende fra 1. mai 2019 og er en del av barnevaksinasjonsprogrammet.

4.5 Cocooning

Vaksinasjon av nærkontakter til spedbarn, først og fremst barnets foreldre, kalles cocooning. Målet er å gi indirekte beskyttelse av barnet og redusere barnets risiko for kikhoste. Denne strategien har vært anbefalt før innføring av maternell vaksinasjon i flere land, blant annet i USA og Australia. Anbefalingen har vært å vaksinere far før fødsel, og mor umiddelbart etter fødsel, helst før hjemreise fra sykehuset. Erfaringene med cocooning-program tilsier at det er vanskelig og kostbart å implementere, og ettersom barnet kan smittes fra andre smittekilder enn foreldre eller andre nærkontakter, er effekt av tiltaket dårlig (97-101). Den studien som viste best effekt av cocooning, beregnet 51% reduksjon av innleggelser for kikhoste hos barn yngre enn 4 måneder når både mor og far var vaksinert i henhold til anbefalingen (98).

Noen av studiene som er gjennomgått ved vurdering av vaksineeffekt av maternell vaksinasjon, har også gjort analyser av vaksineeffekt for cocooning (41, 42, 45). Ettersom maternell kikhostevaksine må gis tidligere enn de siste to ukene av svangerskapet for å forvente antistoffoverføring til barnet, har en av studiene beregnet effekt av maternell kikhostevaksine gitt fra to uker før fødsel til en uke etter fødsel. Ingen av studiene har kunnet påvise vaksineeffekt av cocooning (her kun beregnet ved vaksinering av mor) for å unngå kikhosteinfeksjon hos barnet.

5 utfordringer ved anbefaling om maternell vaksinasjon mot kikhoste

5.1 Holdninger til maternell vaksinasjon

I Norge har vaksine mot influensa vært en anbefaling til gravide siden 2009. Det har ikke vært anbefaling om andre vaksiner rutinemessig til gravide i Norge.

Studier gjennomført i andre land har vist at helsepersonells holdninger til maternell vaksinasjon kan påvirkes av blant annet tidligere erfaring og kunnskap om den aktuelle sykdommen, erfaring og kunnskap om vaksiner generelt og spesielt i forhold til effekt og sikkerhet ved vaksinasjon i svangerskap, og merking av preparater om sikkerhet og bruk hos gravide. En undersøkelse i Belgia fant at det var stor forskjell blant ulike yrkesgrupper når det gjaldt anbefaling av maternell vaksinasjon. Blant gynekologer og allmennleger anbefalte 78,4 % maternell vaksinasjon mot både kikhoste og influensa, mens det blant jordmødrene kun var 23,7 % som anbefalte vaksine mot kikhoste og influensa (102). Helsepersonell har en viktig rolle i å informere gravide om vaksinasjon, spesielt informasjon om sikkerhet for mor og barn (103).

Flere undersøkelser viser at det er større sjanse for at gravide kvinner tar imot tilbud om vaksinasjon dersom de får en klar anbefaling fra helsepersonell de har tillit til (102-107) og får nok informasjon. I land som anbefaler maternell vaksinasjon mot kikhoste har man sett at mangel på en tydelig anbefaling og bekymring for at vaksinasjon kan være skadelig for mor eller barn er vanlige årsaker til at gravide ikke blir vaksinert (107). En undersøkelse viste også at villigheten til å la seg vaksinere mot difteri, tetanus og kikhoste (Tdap) og influensa var større blant gravide i tredje trimester enn tidligere i svangerskapet (105).

I 2013 ble det gjort en undersøkelse blant gravide kvinner om deres holdninger til influensavaksinasjon i svangerskapet i Norge. Denne indikerte at mange av kvinnene var usikre og skeptiske til influensavaksinasjon og over halvparten uttrykte at de ikke ville ta vaksinen i svangerskapet (108).

God informasjon om og forståelse for nytten av tiltaket er viktig i målgruppene for å få en god oppslutning om en eventuell anbefaling om maternell vaksinasjon mot kikhoste. Folkehelseinstituttet vil i løpet av 2019 undersøke holdningen til maternell vaksinasjon både hos helsepersonell som arbeider i svangerskapsomsorgen, og hos gravide. Det er ikke tidligere gjort tilsvarende undersøkelser om maternell vaksinasjon mot kikhoste i Norge. Resultatene fra disse undersøkelsene vil danne grunnlag for eventuelle informasjonstiltak rettet mot disse målgruppene.

5.2 Aktuell vaksine og tilgjengelighet

Ren kikhostevaksine er ikke tilgjengelig på markedet. I land som anbefaler maternell vaksinasjon mot kikhoste, benyttes enten kombinasjonsvaksine mot difteri, stivkrampe og kikhoste (Tdap) eller kombinasjonsvaksine som i tillegg beskytter mot polio (Tdap-polio).

Ingen av de kikhosteholdige vaksinene som er aktuelle til bruk for gravide i Norge er utviklet til bruk for dette formålet. Imidlertid har produktinformasjonen nylig blitt endret slik at det åpnes for bruk hos gravide kvinner i 2. og/eller 3. trimester for å gi passiv beskyttelse til det nyfødte barnet første levemåneder. Bakgrunnen for endringen er

effekten man har sett i oppfølgingsstudiene (beskrevet i kapittel 3) som er gjort etter markedsføringstillatelse av vaksinene, og at det ikke er registrert økning i uønskede svangerskapsutfall eller fosterpåvirkning ved vaksinasjon i svangerskapet (109, 110).

I Norge benyttes Tdap-polio-vaksine som boostervaksine i barnevaksinasjonsprogrammet på 10.klassetrinn, og tilgjengeligheten av vaksinen er normalt god. Vaksineforsyningen ved Folkehelseinstituttet tilstreber et beredskapslager tilsvarende 6 måneders bruk av vaksinen til enhver tid. I tillegg er denne vaksinen den mest benyttede vaksinen utenfor barnevaksinasjonsprogrammet, noe som tilsier et godt lagernivå til enhver tid. Dersom det blir aktuelt å anbefale maternell vaksinasjon mot kikhoste er det dermed denne vaksinen som er mest aktuell.

Bruk av Tdap-polio til maternell vaksinasjon ved erklært utbrudd av kikhoste er et godt argument for å opprettholde dagens nivå på beredskapslager av vaksinen.

Vi estimerer et vaksinebehov i størrelsesorden på opptil 60 000 doser ved et nasjonalt utbrudd, da dette tilsvarer om lag et årskull av nyfødte i Norge.

6 Finansiering og organisering av maternell kikhostevaksinering

Per i dag er det ikke noen offentlig finansieringsordning for maternell vaksinasjon med kikhostevaksine på plass. Ved en anbefaling om maternell vaksinasjon mot kikhoste, kan dette tenkes gjennomført i tre ulike scenario:

- Anbefaling om vaksine mot kikhoste i svangerskapet hvor den som ønsker vaksine betaler for denne selv.
- Anbefaling om vaksine mot kikhoste i svangerskapet hvor den gravide kvinnen får vaksine dekket gjennom 'Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv.' (blåreseptforskriften).
- Anbefaling om vaksine mot kikhoste i svangerskapet ved å etablere et vaksinasjonsprogram for gravide kvinner.

En anbefaling som oppgitt i punkt 1 er lett å etablere, men man vil ikke forvente høy oppslutning om anbefalingen. Vaksinasjon vil kunne gjennomføres ved rutinekontroll i svangerskapet og behøver ikke å medføre egne konsultasjoner.

I en utbruddssituasjon vil det være vesentlig med en løsning som kan iverksettes raskt. Dersom en indikasjon «ved erklært utbrudd» ble lagt til i blåreseptforskriften, ville det være enkelt å iverksette et tilbud om vaksine til gravide ved mindre, lokale utbrudd. Ved et nasjonalt utbrudd ville det også være mulig for rask igangsettelse av vaksinasjon etter at helsemyndighetene hadde erklært utbrudd uten ytterligere forsinkende beslutningsprosesser.

Et nasjonalt utbrudd av kikhoste vil sannsynligvis vare over en lengre periode, og i en slik situasjon vil en blåreseptordning bli en svært kostbar og arbeidskrevende løsning. Ved å definere tilbudet som et vaksinasjonsprogram, vil vaksineinnkjøpsprisen og administrasjonskostnader sannsynligvis bli betydelig lavere. Kvinnene ville dessuten blitt omfattet av erstatningsrettighetene som gjelder for program (se 6.2).

En av utfordringene ved innføring av nye vaksinasjonsprogram er imidlertid at det er en prosess som tar lang tid. Det ideelle hadde vært å kunne oppnå alle fordelene ved å inkludere maternell kikhostevaksinasjon i program, men samtidig ha mulighet for rask iverksetting og eventuelt avslutting av tilbudet. Arbeidsgruppen foreslår derfor at det kan vurderes å utvide Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram med en «sovende» paragraf om maternell kikhostevaksinasjon som kunne aktiveres i løpet av kort tid dersom helsemyndighetene erklærte et alvorlig kikhosteutbrudd hos de yngste spedbarna. Det vil si en løsning tilsvarende pandemivaksinasjon, der det i dag i § 5 står at «Vaksine mot pandemisk influensa skal tilbys etter retningslinjer fra Folkehelseinstituttet».

Dersom dette ikke er mulig, er det sannsynligvis blåreseptforskriften som best kan ivareta behovet for rask iverksetting av et vaksinetilbud til gravide ved alvorlig kikhosteutbrudd hos de yngste spedbarna.

I følge §4 i blåreseptforskriften som gjelder legemidler ved smittsomme sykdommer, ytes per i dag offentlig støtte kun til noen få grupper. Gravide kvinner er ikke en del av dette. I blåreseptforskriften ytes kun offentlig støtte for kikhostevaksine til *uvaksinerte eller delvis vaksinerte nærkontakter under 2 år av person med kikhoste og til personer som har gjennomgått stamcelletransplantasjon.*

Forutsatt at det ikke er mulig å finne en løsning gjennom Forskrift om nasjonalt vaksinasjonsprogram som kan iverksettes raskt (se over), kan følgende målgruppe for vaksinasjon legges til som indikasjon i blåreseptforskriften når det gjelder kikhostevaksine:

«Særlig smitteutsatte personer ved erklært utbrudd i Norge. Målgruppen for vaksinasjon bestemmes av smittevernansvarlig kommunelege i samarbeid med Folkehelseinstituttet.»

Dette tilsvarer formuleringen i Rundskriv 2/2011 'Retningslinjer for immunisering mot hepatitt A og B som refunderes av folketrygden (111).

Basert på en slik utvidelse av indikasjonsområdet for offentlig finansiert kikhostevaksine, vil vaksinen kunne ordineres og rekvireres på følgende måte:

- Smittevernansvarlig kommunelege gir Folkehelseinstituttet v/Vaksineforsyningen et overslag over hvor mange personer som er i målgruppen for vaksinasjon med kikhostevaksine
- Folkehelseinstituttet v/Vaksineforsyningen sender vaksine til kommunen.
- Kommunelegen sender i etterkant Folkehelseinstituttet v/Vaksineforsyningen liste med navn og personnummer på de personer som var i målgruppen for vaksinasjon og har fått vaksine
- Folkehelseinstituttet v/Vaksineforsyningen sender faktura til HELFO

Ved økning i kikhosteforekomst og/eller erklært utbrudd av kikhoste, vil vaksine kunne tilbys de gravide uten kostnad for kvinnen.

All offentlig finansiering av vaksiner skal vurderes i «System for innføring av vaksiner i offentlig regi». Arbeidsgruppen foreslår at maternell vaksinasjon mot kikhoste meldes som et metodeforslag for slik vurdering.

6.1 Helseøkonomiske vurderinger for offentlig finansiering

Folkehelseinstituttet har fått utført en helseøkonomisk analyse av maternell vaksinasjon i norsk sammenheng (112). En probabilistisk Markov-modell ble laget for å simulere helse- og kostnadseffekter av foreslått maternell vaksinasjon sammenlignet med dagens vaksinasjonsprogram der barnet får tilbud om vaksine mot kikhoste, men uten anbefaling om vaksine mot kikhoste til gravide kvinner. Modellen baserte seg i hovedsak på norske data om epidemiologi, dødelighet og kostnader, mens antagelsen om effekt ble basert på analyser gjort etter innføring av vaksinen i England som rapportert av Amirthalingam og kolleger (38). Data om helserelatert livskvalitet er hentet fra en svensk analyse med samme problemstilling (113), og kostnadsdata er primært fra norske kilder. Prisen på vaksinen ble i hovedanalysen antatt å være dagens listepreis på 316,20 per dose, som oppgitt på Legemiddelverkets nettsider. Dagens pris er rimelig å anta i situasjoner hvor pasientene må betale selv, eller i situasjoner hvor vaksinen dekkes over blåresept gjennom HELFO. Hvis vaksinen skulle gjøres tilgjengelig gjennom et vaksinasjonsprogram ville det vært rimelig å anta en rabatt, men nivået på denne rabatten vil være usikkert. Sensitivitetsanalyser ble utført for å undersøke varierende risiko og usikkerhet i modellen, inkludert eventuell rabatt på vaksinen.

Vaksinasjon av gravide antas ikke å ha nevneverdig effekt på flokkbeskyttelsen i samfunnet fordi det allerede er flokkbeskyttelse som følge av høy vaksinasjonsdekning i

barnevaksinasjonsprogrammet. Det er derfor ikke tatt hensyn til endringer i flokkbeskyttelse i beregningene.

Analysen anslo at de økte kostnadene ved vaksinasjon blir i størrelsesorden NOK 10 millioner mer enn med dagens vaksinasjonsprogram. Dette anslås videre å resultere i en gevinst på 3,7 kvalitetsjusterte leveår (QALY) over et livstidsforløp for en fødselskohort, som vil gi en samlet kostnadseffektivitet på NOK 2,8 millioner per QALY.

En oppdatering av denne analysen basert på insidens av kikhoste i de første 3 leve-måneder de seneste 10 år (117 tilfeller per 100 000) resulterte i 3,8 QALYs og en kostnadseffektivitet på 2,7 millioner kroner per QALY. Hvis man istedenfor baserer insidens på tall fra seneste 20 år (202 tilfeller per 100 000) blir forventet antall vunne QALYs økt til 6,5, med en kostnadseffektivitet på 1,1 millioner per QALY.

Da dette er betydelig høyere enn alle foreslåtte grenser for kostnad per QALY, er det ikke rimelig å regne denne strategien for kostnadseffektiv gitt dagens pris på vaksinen. Hvis man antar en maksimal grense på NOK 825 000 per QALY, som foreslått av Norheim-utvalget og Magnussengruppa (114, 115), vil maternell vaksinasjon trolig kunne være kostnadseffektiv hvis staten forhandler seg fram til en rabatt på 63% eller mer fra aktuell leverandør hvis man antar insidens som de seneste 10 år. Hvis man derimot antar en høyere insidens, lik gjennomsnittet av siste 20 år, trenger man kun forhandle seg fram til en rabatt på 16% for at vaksinen skal bli kostnadseffektiv.

I analysen antok man at 60% av de gravide mødrene ville velge å takke ja til vaksinen. Da dette er et særdeles usikkert tall, fikk vi i tillegg utført analyser med antagelse om 80% dekning. Disse analysene ville resultere i økt antall vunne QALYs med 5,1 mot 3,8 hvis man antok 60% dekning. Da dette også ville medføre økte kostnader, ble kostnadseffektiviteten i liten grad påvirket, med en reduksjon fra 2,7 til 2,5 millioner kroner per QALY vunnet.

Ved et utbrudd vil imidlertid disse beregningene se svært annerledes ut. Ved å benytte norske tall fra utbruddsåret 2004, da forekomst av kikhoste hos barn i alderen 0-2 måneder var 445 per 100 000 med 2 dødsfall i denne aldersgruppen, får man antall vunne QALYs beregnet til 14,4. Kostnadseffektiviteten er da negativ (- 94 000 NOK), altså vil tiltaket gi økt effekt og samtidig kostnadsreduksjon, dette selv om analysene var basert på listepreis av vaksinen.

Analysene vist altså at maternell vaksinasjon med dagens forekomst og pris ikke er kostnadseffektiv, men med en økning i forekomst eller reduksjon i pris vil dette endres. Dette tilsvarer den helseøkonomiske vurderingen som ble gjort i UK i forbindelse med utbruddet i 2012 (116).

6.2 Erstatningsansvar ved mistanke om vaksineskade

Alvorlige vaksinereaksjoner eller varige skader etter vaksinasjon forekommer uhyre sjelden. Norsk pasientskadeerstatning behandler erstatningskrav for skader som følge av vaksinasjon. For vaksiner som er anbefalt eller påbudt av helsemyndighetene i henhold til smittevernloven, har skadelidte rett på erstatning med mindre den ansvarlige godgjør at en eller flere andre årsaker er mer sannsynlige jf. pasientskadeloven §3 andre ledd.

Vaksiner som er såkalte anbefalte vaksiner i henhold til pasientskadeloven er per i dag:

- Vaksiner gitt i henhold til barnevaksinasjonsprogrammet, inkludert opphentingsprogram med HPV-vaksine for unge kvinner knyttet til barnevaksinasjonsprogrammet
- Vaksine mot sesonginfluensa for særskilte risikogrupper gitt i henhold til influensavaksinasjonsprogrammet
- Vaksine mot pandemisk influensa gitt i henhold til influensavaksinasjonsprogrammet

Bevisbyrden er i disse tilfellene snudd til fordel for den vaksinerte, slik at denne har krav på erstatning når vaksinen kan være årsak til skaden, og det ikke finnes en eller flere andre mer sannsynlige årsaker. Dette er viktig for å opprettholde høy tillit og oppslutning om vaksinasjonsprogrammene. Ved en eventuell anbefaling om maternell vaksinasjon gitt som et utbruddstiltak etter blåreseptforskriften, vil ikke kvinnene ha dette spesielle vernet. Om det derimot inkluderes i et vaksinasjonsprogram, ville kvinnene fått samme erstatningsrettigheter som andre grupper vaksinerte i henhold til vaksinasjonsprogrammene.

7 Behov for overvåking ved eventuell innføring av maternell vaksinasjon mot kikhoste

7.1 Overvåkning av vaksinasjonsdekning

Nasjonalt vaksinasjonsregister SYSVAK er et landsdekkende elektronisk vaksinasjonsregister, og et av de sentrale helseregistrene. Registeret er hjemlet i Helseregisterloven og tilhørende SYSVAK-registerforskrift (117). Helsepersonell som vaksinerer har ansvar for registrering og melding av korrekte vaksinasjonsopplysninger til SYSVAK. Siden januar 2011 ble alle vaksinasjoner for alle aldersgrupper i befolkningen meldepliktige til SYSVAK.

Vaksinasjon ved eventuell anbefaling om maternell vaksinasjon mot kikhoste vil også registreres i SYSVAK. Imidlertid er det per i dag ikke mulighet for å oppgi indikasjon for vaksinasjon, slik at SYSVAK alene ikke kan benyttes til å overvåke vaksinasjonsdekning av maternell vaksinasjon mot kikhoste. Det er dermed ikke mulig å få fortløpende overvåking av oppslutning om en eventuell vaksinasjonsanbefaling.

Overvåking av vaksinasjonsdekning for oppslutning om maternell vaksinasjon har derfor følgende muligheter:

- 1) Muliggjøre registrering av indikasjon i SYSVAK (maternell vaksinasjon i henhold til anbefaling). På denne måten vil man kunne gjøre fortløpende overvåking av oppslutningen. Dette krever en endring i SYSVAK-registerforskriften og endringer i SYSVAK meldingsformat. Det må påregnes god tid til utvikling og implementering av en slik endring som vil påvirke forhold utenfor FHI.
- 2) Kobling av data fra SYSVAK med medisinsk fødselsregister (MFR). Registerkobling vil kunne gi retrospektive data på oppslutning av vaksinasjon, med regelmessig kobling av registerdata etter fødsel har funnet sted. Registerkoblinger er tidkrevende og vil ikke kunne brukes til fortløpende overvåking av oppslutning.

7.2 Overvåkning av mistenkte bivirkninger

Mistenkte bivirkninger etter vaksinasjon overvåkes av Statens legemiddelverk i samarbeid med Folkehelseinstituttet. Helsepersonell har meldeplikt for alvorlige eller uventede hendelser som de mistenker skyldes vaksinasjon. Alle mottatte meldinger registreres i legemiddelverkets nasjonale bivirkningsdatabase. Etter av-identifisering videresendes informasjonen til den europeiske bivirkningsdatabasen, til WHO sin globale bivirkningsdatabase og til produsenten av vaksinen. Bivirkningsdataene systematiseres og analyseres kontinuerlig på nasjonalt og internasjonalt nivå for å fange opp signaler om alvorlige, spesielle eller ukjente reaksjoner så tidlig som mulig.

Det er stor grad av underrapportering av bivirkninger i et spontanrapporteringssystem (passiv overvåking) slik som dette. I tillegg gir ikke dataene grunnlag til å sammenligne forekomst av symptomer hos vaksinerte med forekomst hos uvaksinerte, da man mangler status for totalforekomst i de aktuelle gruppene. For å avklare om det er annen risiko for en sykdom hos vaksinerte gravide kvinner og/eller deres nyfødte barn enn hos uvaksinerte gravide kvinner og/eller deres barn, er det derfor nødvendig å etablere en mer «aktiv overvåking», i tillegg til planlegging av spesifikke studier.

Ved aktiv overvåking vil utvalgte sykehus bli bedt om å rapportere fortløpende antall gravide kvinner og nyfødte barn med en rekke pre-definerte tilstander, samt deres vaksinasjonsstatus. Ved å innhente status for forekomst av disse tilstandene vil man kunne gjøre prospektiv, løpende overvåking av de definerte tilstandene. Studier kan utføres med data fra et slikt aktivt overvåkingssystem, og/eller ved kobling av data fra ulike helseregistre. Studier ved kobling av helseregisterdata vil gi resultater retrospektivt.

7.3 Overvåkning av effekt av tiltaket

Ved anbefaling av maternell vaksinasjon mot kikhoste, må man overvåke effekt av tiltaket. Dette kan gjøres fortløpende gjennom det etablerte overvåkingssystemet for smittsomme sykdommer (MSIS) for å se om sykdomsforekomst i aldersgruppen 0–12 måneder faller etter innføring av tiltaket. Det er imidlertid ikke mulig i dag å registrere alvorlighetsgrad av sykdom, smittekilde, vaksinasjonsstatus hos smittekilde, eller om mor har vært vaksinert i svangerskapet ved tilfeller hos barn under 1 år. For å etablere utvidet overvåking av kikhoste hos barn under 1 år, kreves endring av MSIS-forskriften.

I tillegg vil det være aktuelt å gjøre studier, enten prospektivt ved å følge en kohort av gravide kvinner, både vaksinerte og uvaksinerte, og deres barn, og retrospektivt ved å bruke helseregisterdata til statistisk analyse.

8 Konklusjoner og anbefalinger

8.1 Skal gravide kvinner i Norge anbefales vaksinasjon mot kikhoste i svangerskapet?

Arbeidsgruppen anbefaler:

- Gitt dagens epidemiologiske situasjon hos barn under 1 år, er det ikke grunnlag for en generell anbefaling om kikhostevaksine til gravide kvinner.
- Det bør imidlertid bli mulig å tilby gratis vaksine til gravide kvinner som er nærkontakter eller oppholder seg i miljø med kikhosteutbrudd. Maternell vaksinasjon mot kikhoste kan beskytte spedbarn mot kikhoste, og det er ikke observert uheldige konsekvenser av vaksinasjon i svangerskap for mor eller barn. Arbeidsgruppen foreslår derfor at det sendes et metodeforslag til «System for innføring av vaksiner i offentlig regi» for vurdering om vaksine mot kikhoste til gravide kvinner i slike situasjoner kan inngå i blåreseptordningen. Dette vil i så fall kreve endring av blåreseptforskriften.
- Ved en økning i antall tilfeller kikhoste blant spedbarn, vil tilbud om kikhostevaksine til gravide best organiseres i et vaksinasjonsprogram og slik ha størst mulighet til å redusere alvorlighet og antall kikhostetilfeller blant spedbarn. Helseøkonomiske beregninger viser at ved et større utbrudd av kikhoste vil vaksinasjon av gravide være kostnadsbesparende. Aksept for vaksinasjon i målgruppen og blant helsepersonell vil også være enklere å etablere gjennom et vaksinasjonsprogram. Et vaksinasjonsprogram for gravide kvinner vil kreve forskriftsendring. For å kunne iverksette et vaksinasjonsprogram raskt når situasjonen krever det, bør dette så langt som mulig være forberedt på forhånd. Arbeidsgruppen foreslår derfor at det sendes metodeforslag til «System for innføring av vaksiner i offentlig regi» for vurdering av etablering av et vaksinasjonsprogram for kikhostevaksine til gravide tilsvarende ordningen for vaksinasjon ved pandemisk influensa.
- Det er konsensus i arbeidsgruppen om disse anbefalingene.

Flere forhold taler for at en generell anbefaling om vaksinasjon mot kikhoste i svangerskapet i Norge per i dag ikke er nødvendig:

- Dagens epidemiologi, med svært få tilfeller av kikhoste hos barn under 1 år
- Stabilt høy vaksinasjonsdekning for kikhostevaksine i barnevaksinasjonsprogrammet minsker smittepress hos spedbarn
- Allerede etablerte strategier for å redusere forekomst av kikhoste hos barn under 1 år nevnt i kapittel 4.1–4.4

Utstrakt bruk av vaksine mot kikhoste hos gravide kvinner i andre land tilsier imidlertid at tiltaket kan beskytte spedbarn frem til minst 3-månedersalder, uten at det er sett at vaksinasjon i svangerskapet har uheldige konsekvenser for mor eller barn. Beskyttelsen barnet får ved at mor vaksineres, kommer i tillegg til den beskyttelsen barnet selv får ved vaksinasjon. En mulig påvirkning av barnets immunrespons på senere vaksiner (blunting) er vist i blodprøver (lavere antistoffrespons), men har hittil ikke vist å ha betydning i praksis. I tillegg minskes antagelig en mulig bluntingeffekt ved at barnet får en tidlig

boosterdose i alderen 12–24 måneder (i Norge gis denne ved 12-månedersalder). Det er nødvendig med mer forskning på dette området.

Kunnskapen om sikkerhet og effekt ved maternell vaksinasjon mot kikhoste tilsier at gravide i 2. og 3. trimester kan og bør anbefales vaksine hvis de er nærkontakter til et kikhostetilfelle eller oppholder seg i miljøer med pågående utbrudd. Det er heller ikke grunn til å være tilbakeholden med vaksine mot kikhoste til gravide kvinner som ønsker å betale for vaksinen selv, eller når det fremkommer at det er svært lenge siden kvinnen sist fikk vaksine mot kikhoste.

Ved lokale utbrudd av kikhoste eller som nærkontakter til kikhostetilfeller, bør gravide kvinner i 2. og 3. trimester få vaksine gratis som en del av blåreseptordningen, som beskrevet i kapittel 6. Arbeidsgruppen foreslår derfor at det sendes et metodeforslag til «System for innføring av vaksiner i offentlig regi» for vurdering om vaksine mot kikhoste til gravide kvinner i slike situasjoner kan inngå i blåreseptordningen.

Ved et større utbrudd eller økning i antall kikhostetilfeller nasjonalt, tilsvarende utbruddet i 2003/2004, vil arbeidsgruppen anbefale et generelt råd om kikhostevaksinasjon av gravide i 2. og 3. trimester. Gitt risiko for alvorlig forløp av kikhoste hos spedbarn, vil det med dagens kunnskap være vanskelig å ikke gi anbefaling om maternell kikhostevaksinasjon ved økende forekomst i Norge. For at en slik anbefaling skal bli godt mottatt og ha ønsket positive effekt, bør tiltaket være finansiert av det offentlige. Arbeidsgruppen foreslår at det sendes metodeforslag til «System for innføring av vaksiner i offentlig regi» for vurdering av etablering av et vaksinasjonsprogram for kikhostevaksine til gravide tilsvarende ordningen for vaksinasjon ved pandemisk influensa. En slik vurdering bør gjøres i tillegg til tilsvarende vurdering om vaksine mot kikhoste kan inngå i blåreseptordningen (som beskrevet over). Begge ordninger vil kreve forskriftendringer, men har ulik organisering og implikasjoner for vaksineinnkjøp og erstatningsrett.

Ved en generell anbefaling om kikhostevaksinasjon av gravide, må forberedelser og finansiering inkludere:

- At vaksine mot kikhoste til gravide kvinner i 2. og 3. trimester er kostnadsfri for den gravide kvinnen, enten som en del av blåreseptordningen eller i et vaksinasjonsprogram, som beskrevet i kapittel 6.
- At det er ressurser til kommunikasjonstiltak rettet mot gravide kvinner og helsepersonell med ansvar for svangerskapsoppfølging, se kapittel 5.1.
- Et tidspunkt for anbefalt vaksinasjon må fastsettes ved en nasjonal anbefaling om maternell vaksinasjon mot kikhoste. Studier som er gjort hittil tilsier at det optimale tidspunktet for vaksinasjon er i overgangen mellom 2. og 3. trimester.
- Det må bli mulig å overvåke effekt, vaksinasjonsdekning og bivirkninger. Dette krever forskriftsendringer og etablering av nye systemer da gravide kvinner og deres barn ikke kan overvåkes effektivt med dagens systemer, som beskrevet i kapittel 7.
- Det må etableres et oppfølgingsprogram med studier for å avklare bluntingeffekt og eventuelle endringer i sykdomsforekomst hos barn født av vaksinerte og uvaksinerte mødre, og for å oppdage eventuelle endringer i forekomst av svangerskapskomplikasjoner.

8.2 Kunnskap som vil være viktig for å vurdere eventuell generell anbefaling om maternell vaksinasjon mot kikhoste

Det er i dag ukjent hvilken sårbarhet gravide kvinner i Norge har for kikhoste. Norge var et av de første landene som gikk over fra helcelle kikhostevaksine til acellulær kikhostevaksine i 1998. I forbindelse med at seksvalent vaksine ble innført i Norge i 2017, planlegges det en studie som også vil kartlegge beskyttelsen mot kikhoste for norske gravide kvinner født før 1998. Det bør også planlegges en tilsvarende oppfølgingsstudie for gravide kvinner født etter 1998 (som har fått acellulær vaksine) for å undersøke om disse har dårligere beskyttelse mot kikhoste. Det vil gi grunnlag for modelleringsstudier som kan indikere om kikhosteforekomsten hos spedbarn vil øke fremover.

I meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS) blir det i dag registrert om barn som meldes med kikhoste er innlagt på sykehus eller ikke, men ikke om alvorlighetsgraden av sykdommen. Et bedre system for oppfølging av alvorlighetsgrad for kikhoste hos barn under 1 år vil kunne gi viktige opplysninger om behovet for maternell vaksinasjon mot kikhoste.

9 Referanser

1. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. *Releve epidemiologique hebdomadaire*. 2015;90(35):433-58.
2. Edwards KM, Decker MD. 44 - Pertussis Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, editors. *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*: Elsevier; 2018. p. 711-61.e16.
3. Rocha G, Soares P, Soares H, Pissarra S, Guimarães H. Pertussis in the Newborn: certainties and uncertainties in 2014. *Paediatric respiratory reviews*. 2015;16(2):112-8.
4. Riise OR, Laake I, Vestrheim D, Flem E, Moster D, Bergsaker MA, et al. Risk of Pertussis in Relation to Degree of Prematurity in Children < 2 Years of Age. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017.
5. Vojtek I, Dieussaert I, Doherty TM, Franck V, Hanssens L, Miller J, et al. Maternal immunization: where are we now and how to move forward? *Annals of medicine*. 2018;50(3):193-208.
6. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *The Journal of pediatrics*. 2008;152(5):655-60, 60.e1.
7. Belloni C, De Silvestri A, Tinelli C, Avanzini MA, Marconi M, Strano F, et al. Immunogenicity of a three-component acellular pertussis vaccine administered at birth. *Pediatrics*. 2003;111(5 Pt 1):1042-5.
8. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(3):327-32.
9. Vaksinasjonsveilederen. Folkehelseinstituttet (Norwegian Institute of Public Health).
10. Saji F, Samejima Y, Kamiura S, Koyama M. Dynamics of immunoglobulins at the fetomaternal interface. *Reviews of reproduction*. 1999;4(2):81-9.
11. Malek A, Sager R, Kuhn P, Nicolaidis KH, Schneider H. Evolution of maternofetal transport of immunoglobulins during human pregnancy. *American journal of reproductive immunology (New York, NY : 1989)*. 1996;36(5):248-55.
12. Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, Matheson M, England A, Miller E, et al. Pertussis Antibody Concentrations in Infants Born Prematurely to Mothers Vaccinated in Pregnancy. *Pediatrics*. 2016.
13. Rice TF, Diavatopoulos DA, Smits GP, van Gageldonk PGM, Berbers GAM, van der Klis FR, et al. Antibody responses to Bordetella pertussis and other childhood vaccines in infants born to mothers who received pertussis vaccine in pregnancy – a prospective, observational cohort study from the United Kingdom. *Clinical & Experimental Immunology*. 2019;197(1):1-10.
14. Van Savage J, Decker MD, Edwards KM, Sell SH, Karzon DT. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *The Journal of infectious diseases*. 1990;161(3):487-92.
15. Bondt A, Selman MH, Deelder AM, Hazes JM, Willemsen SP, Wuhrer M, et al. Association between galactosylation of immunoglobulin G and improvement of rheumatoid arthritis during pregnancy is independent of sialylation. *Journal of proteome research*. 2013;12(10):4522-31.
16. Maertens K, De Schutter S, Braeckman T, Baerts L, Van Damme P, De Meester I, et al. Breastfeeding after maternal immunisation during pregnancy: providing immunological protection to the newborn: a review. *Vaccine*. 2014;32(16):1786-92.

17. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, 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):1760-9.
18. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(11):1257-60.
19. Hoang HT, Leuridan E, Maertens K, Nguyen TD, Hens N, Vu NH, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: Results of a randomized controlled trial Pertussis vaccination during pregnancy. *Vaccine*. 2016;34(1):151-9.
20. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. *Vaccine*. 2016;34(1):142-50.
21. Barug D, Pronk I, van Houten MA, Versteegh FGA, Knol MJ, van de Kassteele J, et al. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2019;19(4):392-401.
22. Healy CM, Rench MA, Swaim LS, Smith EO, Sangi-Haghpeykar H, Mathis MH, et al. Association Between Third-Trimester Tdap Immunization and Neonatal Pertussis Antibody Concentration. *Jama*. 2018;320(14):1464-70.
23. Vaz-de-Lima LRA, Sato HK, Fernandes EG, Sato APS, Pawloski LC, Tondella ML, et al. Association between the timing of maternal vaccination and newborns' anti-pertussis toxin antibody levels. *Vaccine*. 2019;37(36):5474-80.
24. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(11):1637-44.
25. Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, Matheson M, England A, Miller E, et al. Pertussis Antibody Concentrations in Infants Born Prematurely to Mothers Vaccinated in Pregnancy. *Pediatrics*. 2016;138(1).
26. Winter K, Glaser C, Watt J, Harriman K. Pertussis epidemic--California, 2014. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2014;63(48):1129-32.
27. 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 Morbidity and mortality weekly report*. 2011;60(41):1424-6.
28. 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 Morbidity and mortality weekly report*. 2013;62(7):131-5.
29. Weston W, Messier M, Friedland LR, Wu X, Howe B. Persistence of antibodies 3 years after booster vaccination of adults with combined acellular pertussis, diphtheria and tetanus toxoids vaccine. *Vaccine*. 2011;29(47):8483-6.
30. Tomovici A, Barreto L, Zickler P, Meekison W, Noya F, Voloshen T, et al. Humoral immunity 10 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine. *Vaccine*. 2012;30(16):2647-53.

31. Department of Health UK. Temporary programme of pertussis (whooping cough) vaccination of pregnant women, 2012 2012.
32. Omer SBea. Maternal and Neonatal Immunization Field Guide for Latin America and the Caribbean PAHO WHO. 2017.
33. Pertussis vaccination programme for pregnant women update: vaccine coverage in England, April to June 2018. 2018;12(42).
34. Deverall EJ, Gilmore B, Illing S, Peiris-John R. Pertussis vaccination uptake in pregnancy: lessons to be learned from an integrated healthcare approach. The New Zealand medical journal. 2018;131(1473):42-7.
35. Vilca LM, Esposito S. The crucial role of maternal care providers as vaccinators for pregnant women. Vaccine. 2018;36(36):5379-84.
36. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. Lancet. 2014;384(9953):1521-8.
37. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;60(3):333-7.
38. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, et al. Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2016;63(suppl 4):S236-s43.
39. Winter K, Cherry JD, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017;64(1):9-14.
40. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017;64(1):3-8.
41. Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. Pediatrics. 2017;139(5).
42. Skoff TH, Blain AE, Watt J, Scherzinger K, McMahon M, Zansky SM, et al. Impact of the US Maternal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination Program on Preventing Pertussis in Infants <2 Months of Age: A Case-Control Evaluation. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2017;65(12):1977-83.
43. Bellido-Blasco J, Guiral-Rodrigo S, Miguez-Santiyan A, Salazar-Cifre A, Gonzalez-Moran F. A case-control study to assess the effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy on newborns, Valencian community, Spain, 1 March 2015 to 29 February 2016. Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin. 2017;22(22).
44. Saul N, Wang K, Bag S, Baldwin H, Alexander K, Chandra M, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. Vaccine. 2018;36(14):1887-92.
45. Becker-Dreps S, Butler AM, McGrath LJ, Boggess KA, Weber DJ, Li D, et al. Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination in the Prevention of Infant Pertussis in the U.S. American journal of preventive medicine. 2018;55(2):159-66.

46. Fernandes EG, Sato APS, Vaz-de-Lima LRA, Rodrigues M, Leite D, de Brito CA, et al. The effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in Brazil: A case-control study. *Vaccine*. 2019;37(36):5481-4.
47. Kunnskapsgrunnlaget for influensavaksinasjon - veileder for helsepersonell. Folkehelseinstituttet 2017.
48. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM, Naleway AL, Klein NP, et al. Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations. *Jama*. 2015;314(15):1581-7.
49. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, Weintraub ES, Vazquez-Benitez G, McNeil MM, et al. Safety of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis and Influenza Vaccinations in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. 2015;126(5):1069-74.
50. Petousis-Harris H, Walls T, Watson D, Paynter J, Graham P, Turner N. Safety of Tdap vaccine in pregnant women: an observational study. *BMJ open*. 2016;6(4):e010911.
51. Villarreal Perez JZ, Ramirez Aranda JM, de la OCM, Zamudio Osuna MJ, Perales Davila J, Ballesteros Elizondo MR, et al. Randomized clinical trial of the safety and immunogenicity of the Tdap vaccine in pregnant Mexican women. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2017;13(1):128-35.
52. Halperin SA, Langley JM, Ye L, MacKinnon-Cameron D, Elsherif M, Allen VM, et al. A Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018;67(7):1063-71.
53. Halperin SA, Donovan C, Marshall GS, Pool V, Decker MD, Johnson DR, et al. Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Revaccination With Tetanus-Diphtheria-Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Adults 10 Years After a Previous Dose. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018.
54. Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL. Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(5):1422-6.e1-4.
55. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g4219.
56. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway A, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *Jama*. 2014;312(18):1897-904.
57. Morgan JL, Baggari SR, McIntire DD, Sheffield JS. Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstetrics and gynecology*. 2015;125(6):1433-8.
58. Walls T, Graham P, Petousis-Harris H, Hill L, Austin N. Infant outcomes after exposure to Tdap vaccine in pregnancy: an observational study. *BMJ open*. 2016;6(1):e009536.
59. Berenson AB, Hirth JM, Rahman M, Laz TH, Rupp RE, Sarpong KO. Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(8):1965-71.
60. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Lipkind HS, Romitti PA, DeStefano F, et al. Tdap Vaccination During Pregnancy and Microcephaly and Other Structural Birth Defects in Offspring. *Jama*. 2016;316(17):1823-5.
61. DeSilva M, Vazquez-Benitez G, Nordin JD, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, et al. Maternal Tdap vaccination and risk of infant morbidity. *Vaccine*. 2017;35(29):3655-60.

62. Layton JB, Butler AM, Li D, Boggess KA, Weber DJ, McGrath LJ, et al. Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events. *Vaccine*. 2017;35(33):4072-8.
63. Griffin JB, Yu L, Watson D, Turner N, Walls T, Howe AS, et al. Pertussis Immunisation in Pregnancy Safety (PIPS) Study: A retrospective cohort study of safety outcomes in pregnant women vaccinated with Tdap vaccine. *Vaccine*. 2018;36(34):5173-9.
64. Wanlapakorn N, Maertens K, Chaithongwongwatthana S, Srimuan D, Suratannon N, Vongpunsawad S, et al. Assessing the reactogenicity of Tdap vaccine administered during pregnancy and antibodies to *Bordetella pertussis* antigens in maternal and cord sera of Thai women. *Vaccine*. 2018;36(11):1453-9.
65. McHugh L, Marshall HS, Perrett KP, Nolan T, Wood N, Lambert SB, et al. The Safety of Influenza and Pertussis Vaccination in Pregnancy in a Cohort of Australian Mother-Infant Pairs, 2012-2015: The FluMum Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2018.
66. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Jackson L, et al. Infant Hospitalizations and Mortality After Maternal Vaccination. *Pediatrics*. 2018.
67. McMillan M, Clarke M, Parrella A, Fell DB, Amirthalingam G, Marshall HS. Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review. *Obstetrics and gynecology*. 2017;129(3):560-73.
68. Becerra-Culqui TA, Getahun D, Chiu V, Sy LS, Tseng HF. Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2018.
69. Moro PL, Cragan J, Tepper N, Zheteyeva Y, Museru O, Lewis P, et al. Enhanced surveillance of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccines in pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2011-2015. *Vaccine*. 2016;34(20):2349-53.
70. Zheteyeva YA, Moro PL, Tepper NK, Rasmussen SA, Barash FE, Revzina NV, et al. Adverse event reports after tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccines in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;207(1):59.e1-7.
71. Niewiesk S. Maternal antibodies: clinical significance, mechanism of interference with immune responses, and possible vaccination strategies. *Frontiers in immunology*. 2014;5:446.
72. Adams JM, Kimball AC, Adams FH. Early immunization against pertussis. *American journal of diseases of children (1911)*. 1947;74(1):10-8.
73. Burstyn DG, Baraff LJ, Peppler MS, Leake RD, St Geme J, Jr., Manclark CR. Serological response to filamentous hemagglutinin and lymphocytosis-promoting toxin of *Bordetella pertussis*. *Infection and immunity*. 1983;41(3):1150-6.
74. Baraff LJ, Leake RD, Burstyn DG, Payne T, Cody CL, Manclark CR, et al. Immunologic response to early and routine DTP immunization in infants. *Pediatrics*. 1984;73(1):37-42.
75. Cabore RN, Maertens K, Dobby A, Leuridan E, Van Damme P, Huygen K. Influence of maternal vaccination against diphtheria, tetanus, and pertussis on the avidity of infant antibody responses to a pertussis containing vaccine in Belgium. *Virulence*. 2017:1-10.
76. Healy CM. Pertussis vaccination in pregnancy. *Human vaccines & immunotherapeutics*. 2016;12(8):1972-81.
77. Voysey M, Kelly DF, Fanshawe TR, Sadarangani M, O'Brien KL, Perera R, et al. The Influence of Maternally Derived Antibody and Infant Age at Vaccination on Infant Vaccine Responses : An Individual Participant Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):637-46.

78. Englund JA, Anderson EL, Reed GF, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, 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):580-4.
79. Jones C, Pollock L, Barnett SM, Battersby A, Kampmann B. The relationship between concentration of specific antibody at birth and subsequent response to primary immunization. *Vaccine*. 2014;32(8):996-1002.
80. Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, 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. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015.
81. Maertens K, Cabore RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine*. 2016;34(31):3613-9.
82. Maertens K, Hoang TT, Nguyen TD, Cabore RN, Duong TH, Huygen K, et al. The Effect of Maternal Pertussis Immunization on Infant Vaccine Responses to a Booster Pertussis-Containing Vaccine in Vietnam. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(suppl 4):S197-s204.
83. Maertens K, Tran TMP, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Effect of Prepregnancy Pertussis Vaccination in Young Infants. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215(12):1855-61.
84. Maertens K, Burbidge P, Van Damme P, Goldblatt D, Leuridan E. Pneumococcal Immune Response in Infants Whose Mothers Received Tetanus, Diphtheria and Acellular Pertussis Vaccination During Pregnancy. *The Pediatric infectious disease journal*. 2017;36(12):1186-92.
85. Bento AI, Rohani P. Forecasting Epidemiological Consequences of Maternal Immunization. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(suppl 4):S205-s12.
86. Calvert A, Jones CE. Placental transfer of antibody and its relationship to vaccination in pregnancy. *Current opinion in infectious diseases*. 2017;30(3):268-73.
87. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Kumar Singh A, Andrews N, et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *Journal of medical microbiology*. 2018;67(10):1426-56.
88. Abu Raya B, Bamberger E, Almog M, Peri R, Srugo I, Kessel A. Immunization of pregnant women against pertussis: the effect of timing on antibody avidity. *Vaccine*. 2015;33(16):1948-52.
89. Guidelines for the Public Health Management of Pertussis in England. Public Health England, Group PG; 2018.
90. Nilsson L, Lepp T, von Segebaden K, Hallander H, Gustafsson L. 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):3239-47.
91. Tiwari TS, Baughman AL, Clark TA. First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality. *Pediatrics*. 2015;135(6):990-9.
92. Smittevernveilederen nettutgave. Folkehelseinstituttet.
93. Situasjonen for kikhoste blant barn under 1 år i Norge. Folkehelseinstituttet; 2016.
94. Kikhoste, Akuttveileder i Pediatri, nettutgave. Norsk barnelegeforening; 2013.

95. Vaccination of premature infants against pertussis and pneumococci. Folkehelseinstituttet; 2018.
96. Vaksinasjon av premature, Vaksinasjonsveilederen, nettutgave. Folkehelseinstituttet; 2019.
97. Rowe SL, Tay EL, Franklin LJ, Stephens N, Ware RS, Kaczmarek MC, et al. Effectiveness of parental cocooning as a vaccination strategy to prevent pertussis infection in infants: A case-control study. *Vaccine*. 2018;36(15):2012-9.
98. Quinn HE, Snelling TL, Habig A, Chiu C, Spokes PJ, McIntyre PB. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics*. 2014;134(4):713-20.
99. Carcione D, Regan AK, Tracey L, Mak DB, Gibbs R, Dowse GK, et al. The impact of parental postpartum pertussis vaccination on infection in infants: A population-based study of cocooning in Western Australia. *Vaccine*. 2015;33(42):5654-61.
100. Blain AE, Lewis M, Banerjee E, Kudish K, Liko J, McGuire S, et al. An Assessment of the Cocooning Strategy for Preventing Infant Pertussis-United States, 2011. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2016;63(suppl 4):S221-s6.
101. Rowe SL, Cunningham HM, Franklin LJ, Lester RA. Uptake of a government-funded pertussis-containing booster vaccination program for parents of new babies in Victoria, Australia. *Vaccine*. 2015;33(15):1791-6.
102. Maertens K, Braeckman T, Top G, Van Damme P, Leuridan E. Maternal pertussis and influenza immunization coverage and attitude of health care workers towards these recommendations in Flanders, Belgium. *Vaccine*. 2016;34(47):5785-91.
103. Kriss JL, Albert AP, Carter VM, Jiles AJ, Liang JL, Mullen J, et al. Disparities in Tdap Vaccination and Vaccine Information Needs Among Pregnant Women in the United States. *Maternal and child health journal*. 2019;23(2):201-11.
104. Hill L, Burrell B, Walls T. Factors influencing women's decisions about having the pertussis-containing vaccine during pregnancy. *Journal of primary health care*. 2018;10(1):62-7.
105. Healy CM, Rench MA, Montesinos DP, Ng N, Swaim LS. Knowledge and attitudes of pregnant women and their providers towards recommendations for immunization during pregnancy. *Vaccine*. 2015;33(41):5445-51.
106. Mak DB, Regan AK, Vo DT, Effler PV. Antenatal influenza and pertussis vaccination in Western Australia: a cross-sectional survey of vaccine uptake and influencing factors. *BMC pregnancy and childbirth*. 2018;18(1):416.
107. Varan AK, Esteves-Jaramillo A, Richardson V, Esparza-Aguilar M, Cervantes-Powell P, Omer SB. Intention to accept Bordetella pertussis booster vaccine during pregnancy in Mexico City. *Vaccine*. 2014;32(7):785-92.
108. Havnen GC, Gundersen C, Tosterud M, Lindland-Tjønn H, Nordeng H. Norwegian women risk perception and thoughts about the influenza vaccination during pregnancy. *Reproductive Toxicology*. 2013;37:78.
109. Boostrix Polio, Summary of Product Characteristics. GlaxoSmithKline AS; 2019.
110. Repevax, Summary of Product Characteristics. Sanofi Pasteur Europe; 2019.
111. Retningslinjer for immunisering mot hepatitt A og B som refunderes av folketrygden, (2011).
112. Shearer JW, T. Cost-Effectiveness Analysis of Pertussis Vaccination of Pregnant Women in Norway. Master Thesis. Oslo: Faculty of Medicine, Department of Health Management and Health Economics, University of Oslo; 2019.

113. Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag Kikhostevaccination. En hälsoekonomisk kostnadseffektivitetsanalys av olika vaccinationsstrategier för kikhosta.: Folkhälsomyndigheten; 2015.
114. Norheim OF. Åpent og rettferdig - prioriteringer i helsetjenesten. Norges offentlige utredninger 2014.
115. Magnussen J. På ramme alvor. Alvorlighet og prioritering.: Helse- og omsorgsdepartementet; 2015.
116. van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Miller E. Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *The Journal of infection*. 2016;73(1):28-37.
117. Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i Nasjonalt vaksinasjonsregister (SYSVAK-registerforskriften), (2003).

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Desember 2019
Postboks 222-Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no