

$\frac{\text{Effekt}}{\text{Bivirkninger} \times \text{pris}} = \text{Rationel Farmakoterapi}$

HPV-vaccination uden for vaccinationsprogrammet – hvor står vi?

Af Gry Assam Taarnhøj, Mette Marie Hougaard Christensen og Søren Brostrøm*

Humant papillomavirus (HPV) overføres fortrinsvist ved seksuel kontakt, og livstidsrisikoen for smitte er ca. 80 %. Ikke-onkogene HPV-typer giver anledning til kondylomer, mens HPV 16 og 18 blandt de onkogene typer er dominerende årsag til cancer, særligt cervixcancer. I modsætning til risikoen for smitte er livstidsrisikoen for cervixcancer (CC) kun 1 %, hvilket skyldes, at de fleste HPV-infektioner helbredes spontant («cleares»). Der er ikke påvist en betydelig og sikker beskyttende effekt på smitte ved brug af kondom, da virus også sidder uden for det område, som kondomet dækker. Der er derfor behov for andre forebyggende tiltag såsom screening og vaccination som supplement til kondom.

Screening for CC blev systematiseret fra slut-80'erne, men først i 2006 havde alle amter indført den anbefalede screening for hele aldersgruppen 23-59 år. Screening har medført en markant reduktion fra over 900 tilfælde årligt før screening til nu under 400 tilfælde årligt.

I 2006 blev den tetravalente HPV-vaccine Gardasil/Silgard godkendt til

forebyggelse af CC, dysplasi i cervix, vulva og vagina, samt af kondylomer. Udover beskyttelse mod højrisikotyperne 16 og 18, der er associeret til ca. 70 % af CC-tilfældene, dækker vaccinen også typerne 6 og 11, som regnes for ansvarlige for 90 % af alle kondylomer. Samme år blev den bivalente vaccine Cervarix, der yder beskyttelse mod typerne 16 og 18, godkendt.

Siden 2009 har den tetravalente HPV-vaccine været en del af det gratis børnevaccinationsprogram i Danmark. Vaccinen tilbydes piger, fra de er fyldt 12 år og skal være afsluttet, inden de fylder 15 år, fra 2014 dog inden de fylder 18 år. Dette generelle tilbud har været suppleret af forskellige *catch-up*-programmer, som samlet betyder, at alle kvinder født i 1985 eller senere har fået, eller vil få, et tilbud om gratis HPV-vaccination. Til slutningen til programmet har været god (ca. 80 % for alle tre doser).

Der er løbende, både i offentligheden og i fagkredse, diskussion om tilbuddet bør udvides til at omfatte kvinder født før 1985 samt til drenge og mænd, særligt med fokus på risikogrupper som mænd, der har sex med mænd (MSM), og kvinder, der er behandlet for cervikale dysplasier. Der

er ligeledes fokus på vaccinen muligvis gavnlige effekt ved forebyggelse af andre cancerformer, der kan være associeret til HPV, herunder analcancer (AC), peniscancer (PC), og hovedhalscancer, specielt i oropharynx (OPC).

Sundhedsstyrelsen har nyligt udsendt en oversigt over bivirkningsindberetninger for Gardasil for perioden 2009-2013. Den kan findes på styrelsens hjemmeside.

Hvorfor vaccinere alle piger?

Grundlaget for det europæiske lægemiddelagentur (EMA) godkendelse af den tetravalente vaccine var data fra 4 placebo-kontrollerede dobbeltblindede, randomiserede studier (RCT) inkluderende knap 21.000 kvinder fra 16 til 26 år med op til 4 års opfølgning. Moderat/svær neoplasi (CIN 2+3) eller adenocarcinoma *in situ*, der blev anvendt som surrogatmarkører for CC, blev reduceret med 52 % i hele populationen, og med 98 % blandt kvinder, der ikke var inficeret med den relevante vaccine-HPV-type. En metaanalyse af syv RCTs med data fra i alt 44.142 kvinder, der deltog i studier med begge vacciner, har bekræftet den store effekt og sikkerhed ved vaccinerne til forebyggelse af CC

* Sundhedsstyrelsen, Sygehus og beredskab

(profylaktisk effekt). Kvinder, som allerede var inficeret med en eller flere vaccinerelaterede HPV-typer forud for vaccination, var beskyttet mod klinisk sygdom forårsaget af de resterende vaccine-HPV-typer. Der var ingen evidens for beskyttelse imod sygdom forårsaget af vaccine-HPV-typer, over for hvilke kvinden var positive ved studiestart (terapeutisk effekt). Derudover har de kliniske studier for piger i alderen 9-15 år entydigt vist høj immunogenicitet (>99 %) efter alle tre doser vaccine. På den baggrund vurderes det som helt afgørende for at få den fulde effekt, at vaccinationsserien afsluttes før seksuel debut. Dette danner baggrund for indplaceringen ved 12-års alderen i det danske børnevaccinationsprogram.


I den Europæiske Union har 2/3 af landene indført rutinemæssigt tilbud til piger med vaccinationsalder fra 9 til 18 år. Østrig anbefaler som eneste europæiske land, at også drenge og mænd vaccineres, men i Østrig fås vaccinen ved selvbetaling for begge køn. I USA, Australien og Canada anbefales drenge HPV-vaccination med den tetravalente vaccine. Australien har netop i 2013 introduceret et fuldt finansieret HPV-vaccinationsprogram for drenge i alderen 11 til 12 år, og drenge i alderen 14 til 15 år tilbydes *catch-up*-vaccination. I USA er HPV-vaccination allerede i børnevaccinationsprogrammet, og *catch-up* tilbydes drenge i alderen 13 til 21 år.

Det forventes, at vaccinationen af piger vil have en gavnlig effekt (flokimmunitet) også for heteroseksuelle mænd, hvilket bl.a. indikeres af data fra Australien, der viser et betydeligt fald i kondylomer hos mænd.

Nationale vaccinations- og screeningstilbud

Når Sundhedsstyrelsen skal tage stilling til, om vacciner skal indføres i det danske børnevaccinationsprogram, vægtes bl.a. sygdommens alvorlighed og udbredelse, samt om vaccinsens effekt er dokumenteret og står i forhold

til mulige bivirkninger. Der kræves erfaringer fra anvendelse i store populationer, herunder sikker viden om vaccinsens virkninger og bivirkninger. For indførelse af et succesfuldt screeningsprogram kræves bl.a., at sygdomsforløbet fra latent til manifest fase er velbeskrevet her eksempelvis fra forstadie til invasiv sygdom, og at der findes egnede og acceptable tests og behandlinger. Disse krav til screening og vaccination har været opfyldt for CC, men er det endnu ikke for f.eks. AC eller OPC.

 *På den baggrund vurderes det som helt afgørende for at få den fulde effekt, at vaccinationsserien afsluttes før seksuel debut.*

Baggrunden for indførelsen af HPV-vaccine til piger i det danske børnevaccinationsprogram var en MTV. Selvom man med valget af den tetravalente vaccine også har taget hensyn til beskyttelsen mod kondylomer, var det i sidste ende forebyggelsen af CC, der begrundede, at den gratis vaccine blev indført til piger. En evt. indførelse af gratis HPV-vaccine til drenge vil derfor være betinget af, at vaccinsens beskyttende effekt på en eller flere kræftsygdomme er veldokumenteret, og at sygdomsbyrden er væsentlig.

HPV og cancer

I Danmark har incidensen af andre kræftsygdomme, der kan være associeret til HPV, været stigende. Således er incidensen af OPC femdoblet siden 1977 hos både mænd og kvinder, og sygdommen er fortsat ca. tre gange så hyppig hos mænd. Siden 2001 er der set en stigning i antallet af PC, og over en tyveårsperiode er incidensen af AC steget fra 0,68 til 1,48 pr. 100.000 kvindeår, og fra 0,45 til 0,80

pr. 100.000 mandeår. Hos HIV-positive og MSM vurderes incidensen af AC at være 30-40 gange højere end i den øvrige befolkning.

Relationen mellem HPV og forskellige cancerformer angives varierende i litteraturen. For PC antages 30-90 % af tilfældene at være relaterede til HPV-infektion, og for OPC 3-30 %. For anal intraepitelial neoplasia (AIN) angives mindst 80 % af tilfældene (og i de fleste studier >90 %) at være associeret til HPV-infektion, heraf > 90 % HPV-type 16 og 18. Til sammenligning regnes alle tilfælde af CC at være relaterede til HPV-infektion, heraf er 70-75 % forårsaget af HPV-type 16 og 18.

For AC diagnosticeres således årligt i Danmark ca. 35 potentielt forebyggelige tilfælde hos mænd, hvilket skal sammenlignes med de mere end 900 tilfælde af CC, før screening blev indført. I risikogrupper som HIV-smittede og MSM er incidensen af AC dog betydeligt højere og sammenlignelig med incidensen af CC før screeningsæraen. For OPC er der tilsvarende ca. 140 potentielt forebyggelige tilfælde per år hos mænd relateret til HPV type 16 og 18.

Embryologisk og histologisk er der store ligheder mellem de anokutane og cervikale overgangszoner. AIN antages således at være forstadier til AC, på samme måde som CIN 2+3 er forstadier til CC. Der er dog fortsat en del aspekter ved ACs naturhistorie, som skal belyses dybere. En meta-analyse af 53 studier vedrørende AIN konkluderede på baggrund af en markant forskel i prævalensen af AIN og incidensen af AC, at en betydelig regressionsrate for AIN er sandsynlig. Samtidig anførte studiet, at der ikke var fundet prognostiske markører for, hvilke typer AIN der progredierede til AC. Dette står i modsætning til viden indenfor udviklingen af cervixcancer, hvor man har fundet, at en større andel CIN 0+1 regredierer, mens CIN 2+3 hyppigere progredierer til cancer.

Epidemiologisk evidens understøtter, at smitte med en onkogen HPV-

Foto: Bigstock



type giver øget risiko for cancer. Således er registreret, at mænd, hvis hustruer har cervixcancer, har en øget risiko for selv at udvikle hoved-hals-cancer. Globalt er der fundet både geografisk, men også ægteskabelig sammenhæng mellem incidensen af cervixcancer og peniscancer. PC menes dog at være multifaktoriel med en kobling til hygiejne og kronisk phimosis.

Grundet ligheden mellem CIN og AIN med samme højrisiko HPV-typer i spil har man anvendt diagnostiske teknikker til opsporing af AIN, som kendes fra screeningsprogrammer for CC, herunder anoskopi, smears m.v. Dette pågår dog fortsat som udviklingsarbejde, og der er således endnu ikke den tilstrækkelige viden og organisation til stede til, at dette kan udrulles som screeningsprogram, ligesom man mangler solid dokumentation for, at behandling af AIN 2+3 reducerer incidensen af AC. Et amerikansk studie fra San Francisco, hvor andelen af HIV-positive og MSM er særligt høj, har man påvist positiv forskel i overlevelse ved tidlig detektion af analysygdom, hvilket indikerer en gavnlig effekt af tidlig opsporing i risikopopulationer.

Evidensens for HPV-vaccination til forebyggelse af AC, OPC og PC kræ-

ver, ligesom det var tilfældet for CC, at der er data fra interventionsstudier i store populationer med relevante effektmål og passende opfølgingsinterval i robuste studiedesign. For OPC og PC mangler der stadig en bedre forståelse af den multifaktoriel genese, herunder HPV-infektionens rolle, og hvad der mere præcist afgør og påvirker progression fra forstadie til invasiv sygdom.



Østrig anbefaler som eneste europæiske land, at også drenge og mænd vaccineres, men i Østrig fås vaccinen ved selvbetaling for begge køn.

Post-hoc-analyse af data fra en RCT med 7.466 costarikanske kvinder i alderen 18-25 år, der fik den bivalente vaccine, viste, at der ved 4-års-kontrollen var 93 % færre tilfælde af oral infestation med HPV-type 16 og 18 i den vaccinerede gruppe sammenlignet med placebo-gruppen, hvilket kan indikere en potentiel forebyggende effekt af vaccinen på orofaryngeal HPV-relateret sygdom. Studiet var dog

ikke designet til primært at undersøge vaccinen's effekt på OPC m.v., og givet den stadig begrænsede viden om patogenesen for den orofarygeale HPV-infektion kan der ikke konkluderes på en mulig gavnlig effekt af HPV-vaccination på OPC.

For PC er der data fra et globalt multicenter-RCT med 4.065 mænd mellem 16 og 26 år, der fik den tetravalente vaccine. Det primære effektmål var eksterne genitale forandringer relateret til HPV-typerne 6, 11, 16 og 18, og den mediane followup var 2,9 år. I *intention-to-treat* (ITT) populationen, der inkluderede alle uanset HPV-serostatus ved *baseline*, som havde modtaget mindst én vaccination, påvistes en reduktion af HPV-relaterede forandringer på 66 % ift. placebo. Der var primært tale om en reduktion i benigne kondylomer, og studiet kunne ikke påvise en signifikant reduktion i forandringer relateret til HPV-typerne 16 og 18 eller en reduktion i genitale forstadier til cancer eller invasiv sygdom.

I et delstudie af ovennævnte RCT blev den tetravalente vaccine undersøgt hos 602 MSM i samme aldersgruppe, med AIN og AC som primære effektmål og en median opfølgning på 2,2 år. Kun få (4 %) havde ikke haft seksuel debut ved studiestart, delpopulationen var mere promiskuøse (60 % ny sexpartner seneste halvår), og mange var HPV-positive før vaccination. I ITT-populationen var der en reduktion ift. placebo på 54 % af AIN 2+3. Der var, som ventet i denne unge patientgruppe, ingen tilfælde af AC. I per-protokol populationen af mænd, der var HPV-seronegative ved studiestart, var reduktionen 75 %, og man må formode, at man vil finde en tilsvarende effekt ved vaccination af kommende MSM før seksuel debut.

Der findes således ikke studier, der direkte forbinder HPV-vaccination med en forebyggende effekt på andre cancerformer end CC. En stor udfordring i denne sammenhæng er, at followup-perioden ansås at skulle være af betydelig længde. For cervixcancer

havde man før screenings- og vaccinationsæraen observationelle studier med lange followup-perioder, der klart beskriver og fastlægger sammenhængen mellem forstadier og disses progression til cancer.

» *Det forventes, at vaccinationen af piger vil have en gavnlig effekt (flokimmunitet) også for heteroseksuelle mænd, hvilket bl.a. indikeres af data fra Australien, der viser et betydeligt fald i kondylomer hos mænd.*

En anden udfordring er manglen på surrogatmarkører (forstadier), der kan anvendes i interventionsstudier, så man undgår at skulle designe studier med urealistisk store studiepopulationer og urealistisk lang opfølgning for at kunne registrere en forskel ift. cancer. For PC og OPC mangler sådanne validerede surrogatmarkører.

I 2011 vurderede det europæiske lægemiddelagentur (EMA) en ansøgning om indikationsudvidelse for den tetravalente vaccine til også at dække AIN og AC på baggrund af ovennævnte studie. EMA accepterede for så vidt AIN 2+3 som relevant surrogatmarkør for AC og accepterer også, at resultater fra studier på MSM kan ekstrapoleres til heteroseksuelle mænd og kvinder. Ud fra en samlet vurdering finder EMA dog ikke, at den potentielt meget begrænsede gavn for den generelle befolkning opvejer de potentielt små risici ved vaccination af hele befolkningen. En central udfordring i den forbindelse er, at den største gevinst i et forebyggelsesperspektiv opnås ved vaccination af drenge, der senere springer ud som MSM. Men da denne population vanskeligt kan identificeres, må man, for at opnå

den potentielle gevinst på forebyggelse af AC, vaccinere alle drenge før seksuel debut.

I EU er indikationen for den tetravalente vaccine således fortsat kondylomer hos begge køn (hvor evidensen er overbevisende) samt CIN, CC og neoplasier i vulva og vagina. EMA har dog accepteret, at data fra MSM-studiet er indeholdt i det godkendte produktresumé for Gardasil/Silgard, således at klinikerne kan lade sig vejlede og anbefale vaccinationen i rådgivning af risiko-patienter som f.eks. unge MSM. I bl.a. Canada, Australien og USA har de pågældende landes lægemiddelmyndigheder, ud fra den samme evidens, godkendt forebyggelse af AIN/AC som indikation.

Immunrespons ved HPV-vaccination

Det naturlige immunrespons efter HPV-infektion er forskelligt mellem

kønnene; således er ca. 18 % af piger HPV-sero-positive imod kun 8 % af drenge. Samtidig ses antistoftitret efter vaccination at være op til 3 gange højere hos drenge. Disse forskelle kan skyldes flere forhold. Prævalensen af genital HPV-infektion er ens hos kønnene, mens drenge har en højere incidens af HPV, hvilket tyder på en hurtigere clearance hos drenge. Studier har samtidig vist, at kvinder clearer onkogene HPV-typer langsommere end ikke-onkogene HPV-typer, mens mænds clearancetider for onkogene og ikke-onkogene HPV-typer er sammenlignelige på ca. 6 måneder, fraset HPV 16 med en median clearings-tid hos såvel mænd som kvinder på ca. 12 måneder. Da mænd i modsætning til kvinder er inficeret med en ligelig fordeling af onkogene og ikke-onkogene HPV-typer, kan dette være med til at forklare den observerede kønsforskel i sero-status for de uvaccinerede, idet on-

Konklusioner

- Børnevaccinationsprogrammet forebygger potentielt ca. 70 % af tilfældene af CC. Vaccinen bør tilbydes før seksuel debut, og det er vigtigt at sikre fortsat stor deltagelse i det eksisterende screeningsprogram, også hos vaccinerede.
- Kvinder født før 1985 har ikke været tilbudt gratis vaccination, men kan blive vaccineret for egen betaling. Kvinden bør oplyses om, at hun må forvente nedsat effekt, da der ikke beskyttes mod typer, hun allerede er inficeret med, og at det er vigtigt, hun fortsat følger screeningsprogrammet.
- Den tetravalente vaccine yder hos begge køn effektiv beskyttelse mod kondylomer.
- Vi venter på solide data, der kan begrunde generel vaccination af alle drenge.
- Der kan være et forebyggelsespotentiale ved vaccination af drenge med høj risiko for at udvikle AIN/AC, men udfordringen er, at vaccination ideelt bør ske før seksuel debut hos drenge, der senere springer ud som MSM.
- Der mangler evidens fra interventionsstudier for et forebyggelsespotentiale ift. andre HPV-relaterede kræftsygdomme som f.eks. OPC og AC.
- Det er fortsat uafklaret, om virkningen af HPV-vaccination i barnealderen er livsvarig, eller om der kan blive behov for booster.
- Der mangler evidens for terapeutisk vaccination, dvs. vaccination af patienter, der behandles for præmaligne eller maligne HPV-inducerede forandringer.

kogene HPV-typer hos kvinderne typisk vil persistere med en median clearing-tid på ca. 12 måneder. Det højere immunrespons efter vaccination kan måske forklares ud fra den kortere clearing-tid og naive immunitet hos mændene.

Den høje incidens persisterer hele livet hos mænd, hvorimod man hos kvinder ser et fald i incidens med stigende alder. Hvilken betydning dette har for udvikling af sygdom er dog stadig uvist og er et af de forhold, der gør kausaliteten mellem forstadier og sygdom yderst vigtig at få belyst yderligere.

Aktuelt har vi langtidsdata på HPV-vaccinernes immunogenicitet med op til 9 års opfølgning, som tyder på vedvarende højt immunrespons blandt vaccinerede piger. Om der kan være behov for en booster senere i livet kan ikke afgøres endnu, men studier for langtidsopfølgning hos både mænd og kvinder ventes inden for de kommende år.

Der pågår studier vedr. terapeutisk vaccination, dvs. vaccination af patienter, der behandles for præmaligne eller maligne HPV-inducerede forandringer, men evidensen er primært immunologisk, og der kan ikke konkluderes i forhold til en evt. terapeutisk effekt.

Korrespondance

Søren Brostrøm, sbro@sst.dk

Litteraturreferencer og habilitet

Se artiklen med alle referencer samt forfatterens habilitetserklæringer på www.irf.dk.

HPV-vaccination er sikker

Den seneste tid har der været megen mediebevågenhed vedrørende bivirkninger ved vaccinen Gardasil.

I forbindelse med vaccinationen skal patienterne som altid informeres om hyppige bivirkninger. For Gardasil er lokale reaktioner på indstiksstedet samt hovedpine meget almindelige bivirkninger, mens forbigående smerter i ekstremiteter, kvalme og feber er almindelige bivirkninger. Der er ikke alvorlige bivirkninger, der skal oplyses om, men såfremt det skønnes hensigtsmæssigt, kan patienten orienteres om nedenstående.

De danske myndigheder, de europæiske og amerikanske lægemiddelagenturer (EMA og FDA) samt WHO og andre internationale myndigheder følger forekomsten af bivirkninger ved brugen af vaccinen Gardasil.

På verdensplan er der givet 170 millioner doser Gardasil, mens der i Danmark er vaccineret mindst 350.000 kvinder. Sundhedsstyrelsen har frem til den 26. august 2013 modtaget 786 indberetninger om bivirkninger, hvoraf 129 var klassificeret som alvorlige. Der er blandt de indberettede alvorlige bivirkninger et antal forskellige neurologiske symptomer og symptomer på, at patienters immunsystem er blevet påvirket, dog uden noget mønster. Man ville forvente et ensartet mønster i indberetningerne af bivirkningerne, hvis de pågældende symptomer var forårsaget af vaccinen. En undersøgelse udført af bl.a. Statens Serum Institut afkræfter sammenhæng mellem vaccinen og bivirkningerne. Undersøgelsen har fulgt næsten en million svenske og danske kvinder, hvoraf ca. en tredjedel var HPV-vaccinerede. Der blev ikke fundet en øget forekomst af disse symptomer hos de vaccinerede kvinder.

De bivirkninger, der hidtil er indberettet, har ikke givet anledning til at ændre Gardasils sikkerhedsprofil, men udviklingen følges tæt.

Sundhedsstyrelsen vurderer således fortsat, at fordelene ved brug af vaccinen er langt større end ulemperne.

Sundhedsstyrelsen offentliggør løbende information om formodede bivirkninger i »*Nyt Om Bivirkninger*«.

Øvrige nyttige links: Sundhedsstyrelsen: *Information om livmoderhalskræft og HPV-vaccination*

Vaccination af risikogrupper mod sæsoninfluenza

Af Anne Rygaard Hjorthøj og Gry Assam Taarnhøj, Sundhedsstyrelsen

1. oktober 2013 træder tilbuddet om gratis influenzavaccination til de risikogrupper, som Sundhedsstyrelsen anbefaler vaccination, i kraft. Det gratis tilbud gælder året ud, og for gravide frem til 28. februar 2014.

Anbefalinger for vaccinationsdækning

Sundhedsstyrelsen har en målsætning om, at minimum 75 % af risikogrupperne bliver vaccineret. Desværre falder vaccinationsdækningen i Danmark blandt alle grupper. Således var vaccinationsdækningen blandt personer, der er 65 år eller ældre, 54 % i 2008 og 46 % i sæsonen 2012/13.

Ældre

Hvert år i vintersæsonen stiger dødeligheden blandt ældre, og den væsentligste årsag til dette formodes at være influenza. Sidste år sås en overdødelighed hos personer 65 år eller ældre på 5,8 %, svarende til 1.679 dødsfald på landsplan. En stor andel af disse tilskrives influenza.

Vaccine har vist sig effektiv i forebyggelse af alvorlig influenzasygdom hos ældre, dog med faldende effektivitet med stigende alder. Dette skyldes den naturlige svækkelse af immunforsvaret med alderen og dermed evnen til at generere et immunologisk respons på vaccinen.

Personer med kroniske sygdomme

Personer med kroniske sygdomme

som eksempelvis respiratoriske og kardiologiske lidelser, svækket immunforsvar, diabetes eller svær overvægt har en højere risiko for at udvikle alvorlig influenzasygdom med højere indlæggelsesfrekvens og dødelighed, sammenlignet med raske personer tilhørende den samme aldersgruppe. Dette skyldes dels, at influenzaen i sig selv kan have et voldsommere forløb hos disse grupper, dels at den kan forværre den eksisterende lidelse.



Undersøgelser viser således lavere sygelighed og dødelighed blandt nyfødte af vaccinerede mødre.

Vaccinens effekt er påvist for både hjemmeboende, indlagte og for personer i botilbud. For personer med betydeligt nedsat immunforsvar kan der være større effekt ved at vaccinere nære kontakter.

Gravide i 2. og 3. trimester

Vaccination anbefales til gravide, idet internationale undersøgelser viser en øget risiko hos gravide for komplikationer til influenza. Under pandemien i 2009 viste estimater fra USA, at gravide udgjorde større andel af H1N1-relaterede dødsfald end forventet ud fra populationens størrelse. Influenza

øger også risikoen for abort, tidlig fødsel og lav fødselsvægt. Risikoen for at få komplikationer er større, hvis den gravide samtidig har en kronisk sygdom.

Efter fødslen kan moderens antistoffer efter vaccination være en fordel for barnet. Undersøgelser viser således lavere sygelighed og dødelighed blandt nyfødte af vaccinerede mødre. Endelig vil moderen være en potentiel smittekilde for barnet.

Effekten af vaccinen er påvist i randomiserede studier, og der skal ikke vaccineres mange gravide for at forebygge ét tilfælde af alvorlig luftvejsinfektion hos gravide og nyfødte.

Vaccinen har været anvendt til gravide i mange år, og flere studier har slået fast, at den er meget sikker.