

# Kikhoste – et økende problem i Norge

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Insidensen av kikhoste i Norge er økt i de senere år, spesielt blant større barn og ungdom. I 2004 var den 168/100 000 innbyggere.

**Materiale og metode.** Oversikten er basert på klinisk erfaring og artikler funnet ved søk i Medline.

**Resultater og fortolkning.** Kikhoste skyldes bakterien *Bordetella pertussis*, og sykdommen overføres ved nær-dråpesmitte. Spedbarn blir som regel smittet av foreldre og søsken. Større barn og ungdom smittes oftest av skolekamerater og venner, voksne kan få sykdommen fra barn og fra arbeidskolleger. Symptomene arter seg i anfallstadiet som kraftig hoste med kiking og brekninger, men atypiske symptom-bilder ses spesielt hos vaksinerte og reinfiserte og hos personer over 15 år. Spedbarn er mest utsatt for alvorlig sykdom og har høyest forekomst av sykehusinnleggelse, komplikasjoner og mortalitet. Komplikasjoner ses også hos ungdom og voksne, og inkluderer urininkontinens, ribbeinsbrudd og pneumoni. Diagnosen kan stilles ved dyrking eller PCR av luftveissekret samt ved påvisning av antistoffer mot *B pertussis* i serum. Behandling med makrolider kan redusere sykdomsvarighet og smittsomhet hvis den settes inn tidlig i sykdomsforløpet. Det skal innføres en ekstra boosterdose mot kikhoste for sjuåringer i det norske barnevaksinasjonsprogrammet fra 2006.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

**Oppgitte interessekonflikter:**  
Se til slutt i artikkelen

> Se også side 295

**Susanne Gjeruldsen Dudman**  
[susanne.gjeruldsen@ahus.no](mailto:susanne.gjeruldsen@ahus.no)  
Mikrobiologisk avdeling

**Marius Trøseid**  
Infeksjonsmedisinsk seksjon

**Tom Øystein Jonassen**  
**Martin Steinbakk**  
Mikrobiologisk avdeling

Akershus universitetssykehus  
1478 Lørenskog

*En 65 år gammel mann med kronisk obstruktiv lungesykdom og kjent kronisk lymfatisk leukemi hadde den senere tid fått behandlingsresistent leukemi. Han ble innlagt på grunn av feber, dyspné og tørrhoste. Ved innkomst var temperaturen 38,3 °C, han var hypoksisk med forlenget ekspirium, og ved auskultasjon hørte man spredte bilaterale knatrellyder. CRP var 220 mg/l, totalt leukocyttall var  $123 \cdot 10^9/l$ , med normalt antall nøytrofile granulocytter. Ved CT thorax ble det påvist bilaterale diffuse fortetninger, forenlige med interstitiell pneumoni. Man mistenkte infeksjon med *Pneumocystis jirovecii* og startet behandling med trimetoprim-sulfametoksazol i høy dose. Grunnet sen behandlingsrespons og oksygeneringsproblemer mistenkte man etter hvert immunologisk mediert alveolitt.*

*Ved direkte mikroskopi av bronkoalveolær-lavagevæske (BAL-væske) kunne man ikke påvise *P jirovecii*, men det ble det sett gramnegative stavbakterier. Det var ingen oppvekst av bakterier, verken på vanlige medier eller spesialmedier for påvisning av *Legionella* og *Bordetella pertussis*. Det ble derfor gjort polymerasekjedereaksjonsamplifikasjon (PCR) av 16S rRNA-genet direkte på BAL-væsken, og *B pertussis* ble påvist ved sekvensering av PCR-produktet. Resultatet ble bekreftet med *B pertussis*-spesifikk sanntids-PCR av BAL-prøven (1), der man påviste store mengder *B pertussis*-spesifikk DNA. Pasienten ble behandlet med klaritromycin i 14 dager, og pneumonien var i klar bedring da han ble skrevet ut.*

Kikhoste har vært kjent som en spesifikk sykdom siden middelalderen, men den sykdomsfremkallende bakterien, *Bordetella pertussis*, ble først isolert av Bordet & Gengou i 1906 (2). Dette er en svært smittsom luftveisinfeksjon, med rundt 48,5 millioner tilfeller årlig og betydelig morbiditet og mortalitet (3). Det er estimert at på verdensbasis forårsaker kikhoste

rundt 300 000 dødsfall årlig, og vaksinasjon forhindrer mer enn 600 000 dødsfall (4). I Norge sank insidensen etter at kikhostevaksinen ble introdusert i 1952 (5), men fra 1997 har vi hatt et større utbrudd av kikhoste, særlig blant større barn og ungdom (fig 1). I 2004 var forekomsten av kikhoste høyere i Norge enn i andre europeiske land (4, 5), insidensen var 168 meldte tilfeller per 100 000 innbyggere.

Vi gir en oversikt over sykdommen, med vekt på praktiske forhold ved diagnostikk og behandling.

Litteratursøk ble gjort i Medline med søkeordet «pertussis». Søket ble gjort blant humanmedisinske engelskspråklige artikler om epidemiologi, diagnostikk, mikrobiologi, behandling, komplikasjoner, mortalitet og forebygging. 149 artikler ble funnet og gjennomgått, hvorfra nyere oversiktsartikler dannet referansegrunnlaget for den generelle delen av artikkelen.

## Patogenese og smitemåte

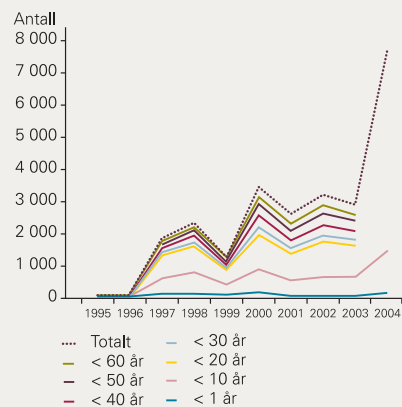
Kikhoste forårsakes av den gramnegative, aerobe bakterien *Bordetella pertussis*, som er et strikt humanpatogent agens uten kjent dyre- eller miljøreservoar (6). Den mer sjeldent forekommende *B parapertussis* kan gi et tilsvarende sykdomsbilde, vanligvis med et mildere forløp (6, 7). Det har vært vist at *B bronchiseptica*, som er dyrepatogen, i enkelte tilfeller kan gi kronisk hoste hos mennesker (8). En nyoppdaget art av *Bordetella*-slekten, *B holmesii*, har vært knyttet til human luftveisinfeksjon, men lite er kjent om artens patogene betydning (6).

Kikhoste utvikles gjennom fire trinn: Bakterien adhererer til ciliert luftveisepitelet, unnslipper vertens forsvarsmekanismer, utvikler lokal vevsskade og gir systemiske manifestasjoner via toksiner. *B pertussis* over-

## ! Hovedbudskap

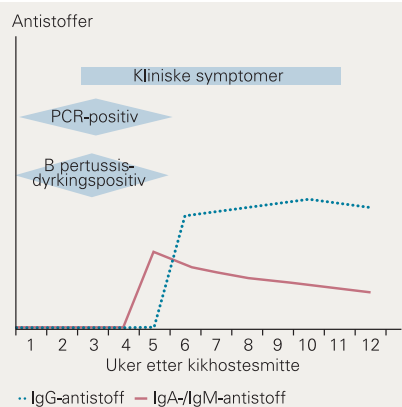
- I 1997 startet ett større utbrudd av kikhoste i Norge, særlig blant større barn og ungdom
- Kikhostediagnosen stilles ved PCR eller dyrking av luftveissekret i de første fire uker etter sykdomsdebut, senere ved påvisning av spesifikke antistoffer mot *B pertussis* i serum
- Kikhoste bør vurderes som differensialdiagnose ved luftveisinfeksjon med hoste uansett alder

**Figur 1**



Årlig antall kikhostetilfeller meldt til Nasjonalt folkehelseinstitutt relatert til alder (kun aldersrelaterte data hos pasienter < 10 år fra 2004)

**Figur 2**



Skjematisert framstilling av symptomer, agenspåvisning og antistoffdannning ved primærinfeksjon med kikhoste

føres via nærdråpesmitte. Bakteriene fester seg til luftveiseepitelcellenes cilier ved hjelp av flere adhesiner, deriblant filamentøst hemagglutinin (FHA), fimbrier, trakeal koloniseringsfaktor, pertactin (PRN) og pertussistoksin (PT). Lokalsymptomene, som gir den typiske kikhosten, skyldes toksinmediert skade av luftveiseepitelcellene. Kikhoste gir vanligvis ikke systemisk sykdom.

Smittekildene for tenåringer er vesentlig skolekamerater og venner, mens voksne hovedsakelig smittes av barn eller arbeidsskolleger. Spedbarn kan bli smittet av søsken, men også foreldre, besteforeldre og helsearbeidere er mulige smittekilder. En nylig publisert engelsk studie viste at 42 % av kikhostepasientene i en pediatrik intensivavdeling var smittet av sine foreldre, 27 % av sine eldre fullvaksinerte søsken. Spesielt ofte hos barn under ett år er smittekilden barnets egen mor (9). Tilfeller blant vaksinerte barn er vist å være mindre smittsomme enn blant uvaksinerte, selv etter korreksjon for alvor-

lighetsgrad av sykdommen og symptomvarighet. Det samme gjelder for kikhostesmittede som tidlig i forløpet behandles med erytromycin. Mest smittsom er pasienten i den katarralske fasen og de to første ukene etter at hosten har startet.

**Klinisk sykdomsbilde**

Sykdommen opptrer etter en inkubasjonstid på 6–20 dager. Klassisk kikhoste opptrer i tre stadier: Det katarralske, som varer i 1–2 uker, så det paroksysmale (anfallstadiet) i 2–8 uker. Til slutt er det en rekonvalesensfase på fra én til flere uker. Sykdommen starter med forkjølelsesliknende symptomer, ofte med rhinitt, konjunktivitt samt mild hoste. I dette stadium kan ikke kikhoste skiller klinisk fra en vanlig øvre luftveisinfeksjon. I neste stadium blir hosten kraftig og anfallsvis, med kiking (forsert inspirasjon), etterfulgt av brekninger eller oppkast av slim. Karakteristisk hoster pasienten fem til ti ganger i løpet av hver ekspirasjonsfase, og anfallet kan gi cyanose, bulende øyne, fremstruktet tunge og sikling. Typisk for det paroksysmale stadium er fravær av feber, ingen faryngitt og ingen symptomer på systemisk sykdom, men leukocytose (lymfocytøkning er mer uttalt enn økning i nøytrofile granulocytter) observeres vanligvis og er forårsaket av pertussistoksin. Etter flere uker avtar hosteanfallene i styrke og frekvens, men nattlig hoste er plagsomt, spesielt i rekonvalesensfasen. Pasientens immunstatus påvirker forløpet av infeksjonen, og som regel er sykdomsforløpet mildere hos personer over 15 år og hos vaksinerte.

Atypiske sykdomsbilder ses ofte hos personer som er vaksinert mot kikhoste eller har hatt sykdommen tidligere. Hos ungdom og voksne kan sykdommen arte seg som en persisterende tørrhoste og kalles i engelskspråklige land for «one-hundred-day cough» (9, 10). Korrekt diagnose blir ofte ikke stilt, og hyppigst blir sykdommen diagnostisert som bronkitt (6). I tillegg har det vært pekt på at en signifikant andel av primærinfeksjoner med B pertussis blant uvaksinerte barn kan ha forløp med varighet under fire uker (11, 12). Dessuten kan primær kikhoste hos spedbarn presentere seg med åpné og kramper uten åpenbare hosteanfall (13).

**Komplikasjoner**

Den høyeste frekvensen av sykehusinnleggelser grunnet kikhoste ses hos spedbarn (14). Den mest fryktede komplikasjonen er encefalopati, som resultat av kramper og anoksi. Alvorlige komplikasjoner omfatter også meningoencefalitt og primær kikhostepneumoni. Dødsfall på grunn av kikhoste forekommer, men er svært sjeldent i Norge i dag (5). Andre komplikasjoner som kan ramme spedbarn er sekundær pneumoni, otitis media, bronkitt, inguinalhernie, rektalprolaps, dehydrering og vekttap. Kikhoste hos barn over ett år og hos voksne oppfattes av mange som en mild sykdom. Men voksne

kan også få komplikasjoner, som vist i vår innledende kasuistikk. Vi har dessuten nylig beskrevet pertussisbakteriemi hos en immunsvekket pasient med pneumoni (1).

I én studie ble komplikasjoner rapportert hos 23 % av pasientene i alderen 19–83 år (15). Her ble urininkontinens funnet hos 4 % av alle og hos 34 % av kvinnene over 50 år. Andre kikhostekomplikasjoner som er meldt er pneumoni, pneumothorax, inguinalhernie, aspirasjon, emfysem, diafragmaruptur, brukne ribbein og carotisarteriedisseksjon (16). B pertussis har vært påvist som årsak til sykdom hos 3–9 % av personer med påvist lungebetennelse, mens sekundær lungebetennelse er rapportert hos 2–9 % av pasienter med påvist kikhoste (16). Osteoporose øker risikoen for ribbeinsbrudd, og høy alder medfører risiko for intrakranial blødning ved hosteanfall. Kramper og encefalopati ved kikhoste hos ungdom og voksne har forekommet i sjeldne tilfeller (< 1 %) (16). Generelt rapporteres det flere komplikasjoner hos voksne enn hos ungdom.

**Diagnostikk**

WHO utarbeidet definisjoner på B pertussisinfeksjon for overvåkingsformål i år 2000 (ramme 1) (17). Fordi de kliniske symptomene ved kikhoste varierer betydelig og fordi sykdomsbildet i mange tilfeller er atypisk, anbefales det at diagnosen ikke blir stilt kun på grunnlag av kliniske funn, men også bekrefte av laboratorieundersøkelser. Imidlertid er ikke laboratoriefunn alene nok til å melde kikhoste, ethvert funn bør sammenstilles med kliniske funn. Den kliniske mistanken om kikhoste kan bekrefte blant annet ved direkte agenspåvisning, det vil si ved dyrking eller polymerasekjedereaksjon, eller ved påvisning av ulike antistoffer mot pertussitoksin, filamentøst hemagglutinin eller yttermembranprotein.

**Dyrking**

Dyrking har vært regnet som gullstandard i diagnostikk av kikhoste og har tilnærmet 100 % spesifisitet. Sensitiviteten er imidlertid lav på grunn av faktorer som inadekvat prøvetaking, at prøven blir tatt for sent i sykdomsforløpet, lang transporttid og antibiotikabruk. Mikroben er vanskelig å dyrke, vokser langsomt og krever spesialmedier for å vokse. Korrekt utført prøvetaking er ubehagelig for pasienten, da penselen må helt bak i nasopharynxområdet for å komme i berøring med ciliert luftveiseepitel. Dyrking fra nasopharynxaspirat har vist høyere sensitivitet enn fra nasopharynxpensel, da man ved aspirering oppnår en større mengde materiale. Det er ikke anbefalt å bruke nese- eller halsprøve, siden B pertussis festes i ciliert luftveiseepitel som ikke finnes i halsen eller i fremre del av nesen (18). Sannsynligheten for positiv dyrking er størst i startfasen av sykdommen.

**Genteknologisk påvisning**

Genteknologisk påvisning av B pertussis gir mye høyere sensitivitet enn dyrking, og har

samme høye spesifisitet (18). Ved polymerasekjedereaksjon kan man påvise både døde og levende bakterier, slik at sensitiviteten påvirkes mindre av antibiotikabehandling enn ved dyrking. Falskt negative resultater ses blant annet ved inadekvat prøvetaking og der transport, oppbevaring eller prøvehåndtering ikke har vært optimal. Falskt positive resultater kan skje ved kontaminasjon, enten ved prøvetakingen eller i laboratoriet. Ved bruk av uracil N-glykosylase (som degraderer PCR-produkter som inneholder uracil) og ikke minst ved bruk av sann-tids-PCR (hvor det ikke er noen etterbehandling av PCR-produktet) er problemet med kontaminasjon av PCR-produktet nærmest eliminert. Både nasopharynxaspirat og nasopharynxpensel er godt egnede prøvematerialer, og sannsynligheten for positivt PCR-resultat ved kikhoste er størst i de første fire ukene av sykdommen (fig 2).

#### Påvisning av antistoff mot kikhoste

Når sykdommen har vart i mer enn 3–4 uker, er påvisning av antistoff godt egnet til diagnostikk. Påvisning av spesifikke antistoffer mot B pertussis har vært i bruk i snart hundre år (19). Etter primærinfeksjon med kikhoste kan antistoffer påvises tidligst to uker etter debut av symptomer hos uvaksinerte, ev. enda senere hos spedbarn (18). Det anbefales å teste serumpar for å påvise serokonversjon eller signifikant titerstigning (17). Et stort problem ved serologisk diagnostikk er at første serumprøve ofte tas for sent i forløpet til at man kan påvise signifikant titerstigning. Hos pasienter med reinfeksjon skjer antistoffstigningen raskere, og ofte vil første prøve være tatt for sent i sykdomsforløpet til at ytterligere stigning i antistoffmengde kan påvises (6). I de tilfeller der første prøve er tatt sent (3–4 uker etter symptomdebut hos vaksinerte og 5–6 uker hos uvaksinerte) kan et titerfall mellom akutt- og rekonvalesensserum indikere kikhoste (20). Hos ungdom og voksne mistenkes kikhoste ofte sent i sykdomsforløpet, slik at tidlig prøve ikke er tilgjengelig. I en slik situasjon bør høyt antistofftiter påvist i enkeltserum være tilstrekkelig til å diagnostisere kikhoste der det er typiske kliniske tegn (18). Nyten av å påvise høyt nivå av IgG mot pertussistoksin i enkeltserum som tegn på akutt eller nylig kikhoste har vært rapportert i en stor studie fra Nederland (21). Hvis det er lave verdier eller fravær av spesifikke antistoffer i prøve tatt mer enn 4–6 uker etter symptomstart, har det ingen hensikt å ta kontrollprøve.

Viktigst er påvisning av IgG, dernest IgA. Et unntak gjelder barn under tre måneder som ikke produserer spesifikke antistoffer av IgA-klasse (6), og hos de minste barna er IgM bedre enn IgA i diagnostikken av akutt kikhoste. Ett til tre år etter gjennomgått kikhoste begynner nivået av spesifikke antistoffer å synke. Antistoff av IgM-klasse har generelt lavere spesifisitet enn IgG og kan også bestå i lang tid etter gjennomgått sykdom.

## Ramme 1

### WHO's definisjon av kikhoste i 2000 (17)

#### Definisjoner av kikhoste

- Klinisk definisjon: Enten tilfelle diagnostisert av lege eller hoste av minst to ukers varighet med en eller flere av følgende symptomer:
  - Anfall med hoste
  - Kiking (forsert inspirasjon)
  - Posttussisbrekning (brekning eller oppkast umiddelbart etter hoste uten annen sannsynlig forklaring)
- Laboratoriedefinisjon: B pertussis-positiv dyrkingsprøve eller påvist bakteriegenom ved polymerasekjedereaksjon (PCR) eller positive parsera
- Klinisk tilfelle: Tilfelle som er forenlig med den kliniske definisjonen, men ikke bekreftet med laboratoriefunn
- Laboratiebekreftet tilfelle: Tilfelle som er forenlig med den kliniske definisjonen og bekreftet med laboratoriefunn

Behandling med erytromycin påvirker ikke antistoffproduksjonen i vesentlig grad (18).

Fra 1998 brukes en acellulær komponentvaksine i Norge. Etter to doser påvises IgG- og IgM-antistoff. IgA-respons kan også observeres hos enkelte vaksinerte som har gjennomgått kikhoste tidligere, og det er derfor intet enkeltantigen eller isotype som absolutt kan skille mellom infeksjon og vaksinasjon.

#### Behandling

Erytromycin og nyere makrolider som azitromycin og klaritromycin er førstevalg ved behandling og profylakse mot B pertussis (22). Resistens mot erytromycin har vært rapportert sporadisk, men ser ikke ut til å øke i forekomst (23). Alternativ ved makrolidintoleranse er trimetoprim-sulfametoksazol eller ciprofloksacin (ikke anbefalt til barn).

Det har vært vanskelig å vise effekt av antibiotika på symptomer og smittefare hvis behandlingen ikke begynner før i det paroksysmale stadium (23). Behandling med antibiotika anbefales derfor ikke hvis det har gått mer enn tre uker fra symptomdebut. For å eradikere B pertussis fra øvre luftveier anbefales erytromycinbehandling i 14 dager (23).

#### Profylakse

Acellulær komponentvaksine inngår i barnevaksinasjonsprogrammet og gis i kombinasjon med stivkrampe- og difterivaksine ved tre, fem og 11–12 måneders alder. Vaksineindusert immunitet avtar gradvis etter fem år, derfor er eldre barn og voksne ikke godt beskyttet av vaksinasjoner gitt i barndommen. Tidligere antok man at immuniteten etter gjennomgått kikhoste var livslang, men nyere studier viser at etter infeksjon varer beskyttelsen i 4–20 år, etter vaksinasjon i 4–12 år (24). I en del land har man innført en boosterdose til ungdom i vaksinasjonsprogrammet på grunn av den økte insidensen av kikhoste blant ungdom og voksne (25). Fra 2006 vil en boosterdose omkring første

skoleår bli en del av barnevaksinasjonsprogrammet i Norge (26).

Ved påvist kikhoste bør man vurdere å gi profylakse med erytromycin i ti dager til uvaksinerte nærkontakter under to år. Delvis vaksinerte i alderen tre måneder til to år bør gis en ny vaksinedose dersom siste dose ble gitt mer enn fire uker tidligere. Nærkontakter som er to år eller eldre bør observeres, og dersom de utvikler symptomer forenlig med kikhoste, bør de behandles med antibiotika. Andre generelle tiltak som hostehygiene, god håndhygiene og isolering kan også forebygge kikhostesmitte.

#### Konklusjon

Det er fortsatt en utbredt oppfatning at kikhoste er en sykdom som bare rammer små barn, og at den epidemiske situasjonen er kontrollert ved vaksinasjon i Norge. Vår erfaring og studier fra andre europeiske land viser imidlertid at infeksjonen er utbredt i alle aldersgrupper, og at insidensen har økt i den senere tid, både i Norge og ellers i Europa.

Adekvat kikhostediagnostikk er viktig, spesielt med tanke på å hindre smitte til uvaksinerte spedbarn. At det kan være kikhoste bør vurderes ved diagnostikk av luftveisinfeksjoner uansett pasientens alder, og spesielt viktig er det der det forekommer langvarig hoste.

*Manuskriptet ble godkjent 21.10. 2005.*

**Oppgitte interessekonflikter:** Martin Steinbakk har mottatt honorar for foredrag fra Bayer og Wyeth. De andre forfatterne har ingen oppgitte interessekonflikter.

#### Litteratur

1. Trøseid M, Jonassen TØ, Steinbakk M. Isolation of *Bordetella pertussis* in blood culture from a patient with multiple myeloma. *J Infect* 2005. E-publisert 1.6.2005.
2. Bordet J, Gengou U. Le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur* 1906; 20: 48–68.

>>>

3. Crowcroft NS, Stein C, Duclos P et al. How best to estimate the global burden of pertussis? *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 413–8.
4. World Health Organization. Expanded programme on immunization. Global Advisory Group Meeting, 14–18 October, Antalya, Turkey. Report No. 49. Genève: WHO, 1992.
5. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Kikhoste (pertussis). [www.fhi.no](http://www.fhi.no) (14.6.2005).
6. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 326–82.
7. Heininger U, Stehr K, Schmitt-Grohe S et al. Clinical characteristics of illness caused by *Bordetella parapertussis* compared with illness caused by *Bordetella pertussis*. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 306–9.
8. Cherry JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: S259–S263.
9. Schellekens J, von Konig CH, Gardner P. Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S19–S24.
10. Edwards KM. Is pertussis a frequent cause of cough in adolescents and adults? Should routine pertussis immunization be recommended? *Clin Infect Dis* 2001; 15: 1698–9.
11. Heininger U, Cherry JD, Eckhardt T et al. Clinical and laboratory diagnosis of pertussis in the regions of a large vaccine efficacy trial in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 504–9.
12. Schlapfer G, Cherry JD, Heininger U et al. Polymerase chain reaction identification of *Bordetella pertussis* infections in vaccinees and family members in a pertussis vaccine efficacy trial in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 209–14.
13. Heininger U, Stehr K, Cherry JD. Serious pertussis overlooked in infants. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 342–3.
14. Greenberg DP, von Konig CH, Heininger U. Health burden of pertussis in infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S39–S43.
15. Postels-Multani S, Schmitt HJ, Wirsing von Konig CH et al. Symptoms and complications of pertussis in adults. *Infection* 1995; 23: 139–42.
16. Rothstein E, Edwards K. Health burden of pertussis in adolescents and adults. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S44–S47.
17. World Health Organization. Pertussis surveillance: Global meeting, October 16–18, 2000. WHO/V&B/01. Report No.19. Genève: WHO, 2000.
18. Muller FM, Hoppe JE, Wirsing von Konig CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 2435–43.
19. Povitsky OR, Worth E. Agglutination in pertussis: its characteristics and its comparative value in clinical diagnosis, and in determination of genus and species. *Arch Intern Med* 1916; 17: 279–92.
20. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N et al. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S25–S34.
21. de Melker HE, Versteegh FG, Conyn-van Spaendonck MA et al. Specificity and sensitivity of high levels of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 800–6.
22. Loeffelholz MD. *Bordetella*. I: Murray PR, red. *Manual of clinical microbiology*. American Society for Microbiology. Washington D.C.: ASM Press, 2003: 780–8.
23. Wirsing von Konig CH. Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S66–S68.
24. Wendelboe AM, Van RA, Salmaso S et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S58–S61.
25. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S10–S18.
26. Vaksinasjon mot kikhoste: Innføring av ny booster-dose i barnevaksinasjonsprogrammet. MSIS-rapport 2005; 33: 24.