



# Kighostevaccination til gravide



Fagligt grundlag

**Kighostevaccination til gravide**  
Fagligt grundlag

© Sundhedsstyrelsen, 2023.  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S

[www.sst.dk](http://www.sst.dk)

**Elektronisk ISBN:** 978-87-7014-533-6

**Sprog:** Dansk  
**Version:** 1. version  
**Versionsdato:** 27.06.2023  
**Format:** pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,  
Juni 2023

# Indholdsfortegnelse

<b>Sammenfatning .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Introduktion og baggrund.....</b>	<b>7</b>
<b>2. Metode .....</b>	<b>9</b>
<b>3. Kighosterelateret sygdomsbyrde i Danmark .....</b>	<b>10</b>
3.1. Sygdomsbeskrivelse .....	10
3.2. Forekomst af kighoste i Danmark .....	12
3.3. Aktuell forekomst af kighoste i Danmark og vurdering af fremtidigt grundniveau.....	16
3.4. Kighoste hos mindre børn .....	16
3.5. Kighoste i andre lande .....	19
3.6. Effekt af vaccinationsprogrammet mod kighoste til gravide .....	22
<b>4. Teknologi .....</b>	<b>23</b>
4.1. Vacciner til forebyggelse af kighoste.....	23
4.2. Evidensgennemgang vedrørende effekt og sikkerhed .....	27
<b>5. Organisation .....</b>	<b>40</b>
<b>6. Borger/patientperspektiv .....</b>	<b>41</b>
6.1. Gravides accept af vaccinationstilbuddet og erfaringer fra det aktuelle tilbud om kighostevaccination af gravide .....	41
6.2. Etik.....	42
<b>7. Sundhedsøkonomi .....</b>	<b>44</b>
7.1. Baggrund.....	44
7.2. Metode .....	44
7.3. Resultater .....	53
7.4. Begrænsninger .....	57
7.5. Beregninger vedrørende omkostning pr. vundet leveår .....	57
7.6. Diskussion .....	58
7.7. Opsummering af sundhedsøkonomiske analyse .....	60
<b>8. Referencer.....</b>	<b>61</b>
<b>Bilag .....</b>	<b>67</b>
Bilag 1: Søgeprotokol.....	67
Bilag 2: Reviews.....	71
Bilag 3: AMSTAR-vurdering .....	75
Bilag 4: Outcome Chorioaminionitis .....	76
Bilag 5: Effektestimater fra randomiseret studier .....	77
Bilag 6: Effektestimater fra observationelle studier.....	83
Bilag 7: Metaanalyser .....	86
Bilag 8: Oversigt over interventioner og outcomes i de inkluderede primærstudier .....	94
Bilag 9: Sundhedsøkonomisk evaluering.....	101

# Sammenfatning

Kighoste kan være en alvorlig og potentielt livstruende sygdom for spædbørn. Kighostevaccination af gravide kan beskytte spædbarnet mod kighoste i de første levemåneder, inden barnet bliver gammel nok til selv at blive vaccineret mod kighoste i 3-måneders alderen.

Den 1. november 2019 blev der indført et midlertidigt tilbud om kighostevaccination til alle gravide på baggrund af et større udbrud af kighoste i Danmark. Tilbuddet udløb den 31. marts 2023 efter flere forlængelser.

Dette faglige grundlag dækker en række relevante aspekter i forhold til at vurdere, hvorvidt Sundhedsstyrelsen vil indstille til, at der indføres et permanent tilbud om kighostevaccination til gravide.

## Epidemiologi

I Danmark ses der generelt få tilfælde af kighoste, men der har været tilbagevendende epidemier ca. hvert 3.-5. år. Der var kighosteepidemi i 2002, 2012, 2016, hvor der var mellem 1.000-2.000 årlige tilfælde af kighoste, og senest i 2019 var der ca. 3.500 tilfælde. Kighoste forekommer i alle aldersgrupper, men den højeste incidens findes hos spædbørn under 1 år, særligt spædbørn under 3 måneder, for hvilke kighoste kan være en alvorlig og potentielt livstruende sygdom. Under epidemiske år bliver der indlagt ca. 70-80 spædbørn under 3 måneder.

Forekomsten af kighoste har de seneste år været lav, hvilket formentlig blandt andet skyldes restriktioner på samfundet, smitteforebyggende tiltag og adfærdsændringer i forbindelse med covid-19-epidemien. På nuværende tidspunkt vurderes det, at forekomsten igen vil kunne nå et højere niveau, svarende til ca. 1.000 tilfælde årligt. Det forventes ligeledes, at der igen vil kunne forekomme epidemier, formentlig efter 3-5 år som tidligere set, og at omfanget af en eventuel kommende epidemi vil være stort, da befolkningssimmuniteten på dette tidspunkt vil være lav.

Efter indførelsen af det midlertidige tilbud om kighostevaccination til gravide er der set et fald i andelen af kighostetilfælde samt indlæggelser blandt spædbørn under 3 måneder. Dette skyldes formentlig effekten af det midlertidige vaccinationstilbud, men smitteforebyggende foranstaltninger og restriktioner på samfundet i forbindelse med covid-19-epidemien formodes også at have haft betydning.

Danmark har igennem mange år haft en forholdsvis høj incidens af kighoste blandt spædbørn i forhold til sammenlignelige lande, fx Norge, Sverige, Finland og England. En lang række lande har indført tilbud eller anbefaling om kighostevaccination af gravide, herunder blandt

andre Sverige, England og USA. Norge og Finland anbefaler ikke kighostevaccination af gravide, men har et bredere vaccinationsprogram mod kighoste end Danmark, fx tilbud om booster-vaccination af teenagere.

### **Teknologi, effekt og sikkerhed**

Der er bred international erfaring med kighostevaccination til gravide, og effekten af kighostevaccination er efterhånden grundigt undersøgt i store grupper af gravide, herunder også med undersøgelse af effekterne på spædbarnet. Ved vaccination af gravide opnår spædbarnet høj beskyttelse i de første 2-3 levmåneder både mod at få kighoste og mod at blive indlagt, hvis spædbarnet har fået kighoste.

Kighostevaccination af gravide er sikker og påvirker ikke graviditeten, fødslen eller barnet.

Der er aktuelt tre kighostevacciner, som er godkendt til vaccination af gravide, og som kan administreres til gravide kvinder i andet eller tredje trimester. Ingen af disse vacciner er aktuelt markedsført i Danmark.

### **Organisering**

Et vaccinationstilbud til gravide mod kighoste kan organiseres på flere måder. I forbindelse med det midlertidige vaccinationstilbud mod kighoste til gravide er vaccinationen blevet tilbudt hos praktiserende læge i forbindelse med anden eller tredje graviditetsundersøgelse.

Et permanent vaccinationstilbud vil også kunne tilbydes i regi af jordemødre, hvor de gravide følges under hele graviditeten. Kighostevaccination vil også kunne tilbydes i regionale vaccinationscentre, som har erfaring med at vaccinere gravide mod influenza og covid-19.

### **Målgruppens accept af tilbuddet samt etiske overvejelser**

I forbindelse med vaccinationsprogrammet rejser der sig en række etiske spørgsmål, og blandt andet risikoen for utilsigtede negative effekter bør overvejes, fx om vaccinationsprogrammet kan føre til at raske, gravide kvinder i øget grad opfatter sig som syge eller i øget grad bekymrer sig unødigt om kighostesygdom hos deres spædbarn. I Danmark har vi dog erfaring med at vaccinere gravide, da de i de seneste år har været anbefalet vaccination mod både kighoste, influenza og covid-19.

Et andet etisk relevant perspektiv er, at moderen vaccineres for at beskytte sit barn, og ikke for at beskytte sig selv. Kighostevaccinationen er dog sikker for både moder og barn, og en målgruppeanalyse viser, at gravide generelt set har en høj villighed til at blive vaccineret under graviditeten, hvis vaccinationen kan beskytte barnet.

### **Økonomi**

Den sundhedsøkonomiske analyse viser, at de samlede omkostninger ved at indføre vaccination af gravide gennemsnitligt er ca. 6,9 mio. kr. om året, og at der kan undgås mellem 37 til 78 kighostetilfælde om året blandt spædbørn. De fleste spædbørn med kighoste bliver indlagt,

og vaccinationsprogrammet kan derved forebygge mellem 25 til 67 hospitalsindlæggelser blandt spædbørn om året. Omkostningerne pr. undgået tilfælde er gennemsnitligt ca. 129.000 kr. og pr. undgået indlæggelse gennemsnitligt 159.000 kr.

Omkostning pr. undgået smittetilfælde og omkostning pr. undgået indlæggelse er ikke ideelle mål for omkostningseffektivitet, da det er vanskeligt at vurdere værdien af en undgået indlæggelse og et undgået smittetilfælde, da der ikke umiddelbart er noget at sætte tallene i forhold til. Dermed er det svært at vurdere, om 129.000 kr. pr. undgået smittetilfælde og 159.000 kr. pr. undgået indlæggelse er højt eller lavt i forhold til andre sundhedstilbud og behandlinger.

Det havde være ønskeligt at kunne beregne omkostningseffektiviteten baseret på kvalitetsjusterede leveår (QALYs) frem for undgåede tilfælde og undgåede indlæggelser, da QALYs tager højde for både alvorlighed og dødelighed. Det har dog været udenfor rammerne af den sundhedsøkonomiske analyse i dette faglige grundlag for kighostevaccination til gravide.

# 1. Introduktion og baggrund

Dette faglige grundlag af kighostevaccination til gravide skal danne baggrund for en vurdering af, om Sundhedsstyrelsen vil anbefale et permanent tilbud om vaccination mod kighoste til gravide. Siden den 1. november 2019 har der været indført et midlertidigt tilbud om kighostevaccination til alle gravide. Formålet med vaccination af gravide er at beskytte spædbarnet mod kighoste i de første levemåneder, hvor sygdommen kan være alvorlig og potentielt livstruende, inden barnet selv kan tilbydes vaccination fra 3-måneders alderen.

Både nationalt og internationalt har der de seneste år været opmærksomhed på en stigende forekomst af kighoste trods høj tilslutning til kighostevaccination i børnevaccinationsprogrammet. Flere sammenlignelige lande har de seneste år styrket deres forebyggende indsats overfor kighoste ved at implementere tiltag som eksempelvis vaccination af gravide eller booster-vaccination til teenagere.

I 2017 vurderede Sundhedsstyrelsen forskellige strategier til at forebygge kighoste hos spædbørn under 1 år [1]. Baggrunden for dette faglige grundlag var, at der i 2016 var en af de største kighosteepidemier siden 2002. Sundhedsstyrelsen ønskede på daværende tidspunkt at vurdere mulige strategier til at styrke den forebyggende indsats overfor kighoste hos spædbørn under 1 år, for hvem kighoste kan være en alvorlig og potentielt livstruende sygdom.

På baggrund af en sundhedsøkonomisk analyse fra Det Nationale Forsknings- og Analysecenter for Velfærd (VIVE) blev tre strategier vurderet mest omkostningseffektive set i forhold til prisen pr. forebygget tilfælde af kighoste [2]. Disse var 1) vaccination til tiden, der skulle sikre, at kighostevaccination blev givet til tiden og uden forsinkelse i børnevaccinationsprogrammet ved 3-, 5- og 12-måneders alderen, 2) vaccination af gravide samt 3) fremrykning af booster-vaccination i børnevaccinationsprogrammet fra 5 år til 4 år. Det blev på daværende tidspunkt ikke vurderet hensigtsmæssigt at flytte tidspunkt for booster-vaccinationen fra 5 år til 4 år grundet bekymring om, at dette potentielt kunne medføre et fald i tilslutningen til børneundersøgelsen ved 5 år, som foretages samtidig med 5-års vaccinationen mod kighoste.

Sundhedsstyrelsen indstillede i 2018 til, at man snarest implementerede strategien om vaccination til tiden [3]. Sundhedsstyrelsen indstillede ydermere til, at man indenfor de kommende år igangsatte vaccination af gravide, men at man først afventede effekten af strategien om vaccination til tiden. Sundhedsstyrelsen understregede dengang i sin indstilling, at det var vigtigt, at vaccination af gravide skulle kunne igangsættes med kort varsel i tilfælde af et større kighosteudbrud. Da Danmark i 2019 blev ramt af en større kighosteepidemi, besluttede Sundhedsministeriet på baggrund af Sundhedsstyrelsens indstilling at igangsætte et ekstraordinært midlertidigt tilbud om kighostevaccination til gravide pr. 1 november 2019 [4], som efter flere forlængelser udløb pr. 31. marts 2023.

Sundhedsstyrelsen konkluderede i marts 2021 samt februar 2022, at der ikke på daværende tidspunkt kunne tages endelig stilling til et permanent tilbud, da der dels ikke var foretaget en endelig evaluering af det midlertidige program, og da der derudover burde udarbejdes en medicinsk teknologivurdering (MTV), således at der kunne sikres et tilstrækkeligt fagligt grundlag for endelig stillingtagen [5].

Sundhedsstyrelsen har ikke fået afsat midler til at udarbejde en MTV, og der er i stedet udarbejdet dette faglige grundlag for kighostevaccination af gravide. Sundhedsstyrelsen har vurderet, at et fagligt grundlag i forlængelse af tidligere udarbejdede faglige notater vil udgøre et tilstrækkeligt beslutningsgrundlag for at tage stilling til, om kighostevaccinationsprogrammet til gravide skal gøres til et permanent tilbud [1, 2, 4-8].



## 2. Metode

En MTV er en alsidig, systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende en medicinsk teknologi [9]. European Network for Health Technology Assessment har udarbejdet en model for opbygning og udarbejdelse af en MTV [10], som dette faglige grundlag for kighostevaccination til gravide er inspireret af og opbygget efter. Dette faglige grundlag er dog ikke en fuld MTV, og der er derfor foretaget en række metodiske fravalg, som vil blive beskrevet i dette kapitel. Det faglige grundlag rækker ud over omfanget af en mini-MTV [11].

Dette faglige grundlag for kighostevaccination til gravide er udarbejdet med udgangspunkt i eksisterende faglige notater [1, 2, 4-8]. Der er dog foretaget en opdatering af både den systematiske litteratursøgning, den sundhedsøkonomiske analyse, den epidemiologiske opgørelse af forekomsten af kighoste samt erfaringer fra det midlertidige tilbud om kighostevaccination til gravide. Derudover er passiv beskyttelse mod kighoste hos spædbørn ved immunisering via moderen under graviditeten nu en godkendt indikation for flere kighostevacciner, og information om både effekt og sikkerhed fra produktresuméerne indgår i grundlaget.

Evidensgennemgangen i kapitel 4 i dette faglige grundlag er baseret på en systematisk litteraturgennemgang. Søgestrategien er fastlagt af Sundhedsstyrelsens informationspecialist og en fagkonsulent i samarbejde med en sundhedsfaglig gruppe under Sundhedsstyrelsens Vaccinationsråd. Gennemgangen af litteraturen er foregået internt i Sundhedsstyrelsen.

Målgruppens perspektiv er sammen med etiske overvejelser beskrevet i kapitel 5. Der er ikke som i en MTV udarbejdet interviews eller spørgeskemaundersøgelser om danske gravides holdninger til et tilbud om vaccination mod kighoste. I stedet er der taget udgangspunkt i de kvalitative data, som blev indhentet i forbindelse med udarbejdelsen af MTV vedrørende influenzavaccination i 2021 [12].

Den sundhedsøkonomiske analyse i kapitel 7 inkluderer alene driftsmæssige omkostninger, hvilket betyder, at der ikke er udarbejdet sundhedsøkonomiske analyser af fx omkostningseffektivitet via QALYs.

Det er Sundhedsstyrelsen, der har stået for udarbejdelsen af dette faglige grundlag med en række eksterne faglige bidrag. VIVE har udarbejdet den sundhedsøkonomiske analyse for Sundhedsstyrelsen, Lægemiddelstyrelsen har bidraget med viden om tilgængelige vacciner og vaccineteknologier, og Statens Serum Institut har bidraget med viden om sygdomsbyrden af kighoste. Desuden har relevante medlemmer af Sundhedsstyrelsens Vaccinationsråd bidraget til relevante dele af dette faglige grundlag. Det samlede faglige grundlag for kighostevaccination til gravide er drøftet i Sundhedsstyrelsens Vaccinationsråd.

## 3. Kighosterelateret sygdomsbyrde i Danmark

Forekomsten af kighoste i Danmark er relativ lav, men kighoste optræder i epidemier ca. hvert 3.-5. år. Kighoste kan særligt blandt spædbørn være en alvorlig og potentielt livstruende sygdom.

I dette kapitel beskrives karakteristika for kighostebakterien og sygdommen kighoste samt den kighosterelaterede sygdomsbyrde i Danmark, særligt blandt yngre børn. Herefter beskrives erfaringer fra andre sammenlignelige lande samt forebyggelse af kighoste, herunder erfaringer fra det midlertidige vaccinationsprogram mod kighoste til gravide.

### 3.1. Sygdomsbeskrivelse

Kighoste skyldes infektion i de øvre luftveje med bakterien *Bordetella pertussis*. I sjældne tilfælde kan infektionen forårsages af bakterierne *B. parapertussis* eller *B. bronchiseptica*, som typisk giver et mildere sygdomsforløb.

Kighoste er meget smitsom. Infektionen smitter ved dråbeinfektion og kan overføres både luftbårent og ved indirekte kontakt fra fx forurenede overflader. Hos mennesker er det påvist, at op til 80 % af modtagelige kontakter er blevet smittet i forbindelse med sygdom på skoler og i institutioner, mens op mod 100 % blev smittet, når det drejer sig om smitte indenfor en husstand [13]. Af ikke fuldt forståede årsager rammes lidt flere piger end drenge af kighoste.

Hos vaccinerede større børn og voksne ses oftest mildere sygdom, der er præget af langvarig hoste. Blandt husstandsmedlemmer til personer med kighoste, der umiddelbart fremstår raske, kan bakterien ofte påvises. Disse personer kan derfor videregive smitte, selvom de ikke føler sig syge, særligt i de første 2-3 uger af infektionen. Spædbørn smittes oftest i husstanden af deres forældre eller søskende [14].

Tiden fra man bliver udsat for smitte, til man bliver syg, den såkaldte inkubationstid, er oftest 6-10 dage, men kan sommetider vare flere uger. Man kan smitte videre ca. 1 døgn før, man får symptomer (altså potentielt fra 4-5 dage efter man er blevet udsat for smitte). Smitteperioden varer ca. 3 uger fra, man får debut af symptomer. Den smitsomme periode kan nedsættes ved behandling med antibiotika, som dog har ringe effekt på den samlede sygdomsvarighed, hvis ikke behandlingen startes meget tidligt i sygdomsforløbet.

Det typiske sygdomsforløb opdeles i tre stadier:

1. Det første stadium viser sig som en forkølelseslignende infektion uden eller med let feber og ofte med lette øjensymptomer og med tiltagende hoste. Dette stadium kaldes det kataralske stadium og varer typisk 1-2 uger.
2. Det andet stadium viser sig med typiske hosteanfald, der ofte afsluttes med kigen (en karakteristisk hylende lyd fra struben, når barnet trækker vejret kraftigt ind efter et hosteanfald), hvor vejtrækningen er anstrengt og kortvarigt udebliver (apnøperioder) og efterfølges af provokeret opkastning og evt. iltmangel (cyanose (blåfarvning af slimhinder og hud) hos små børn). Dette stadium kaldes det paroxystiske stadium og varer typisk 2-flere uger.
3. Det tredje stadium kaldes rekonvalescens-perioden, som viser sig med gradvis bedring, men med fortsatte hosteanfald over flere uger og tendens til kigen. Oftest er den samlede sygdomsvarighed i størrelsesordenen 6-8 uger, men en varighed på 3-4 måneder er ikke ualmindelig.

### 3.1.1. Alvorlighed af kighoste

De hyppigste alvorlige komplikationer til kighoste er svær lungebetændelse med forhøjet tryk i lungerne og akut hjertesvigt, samt efterfølgende bakteriel nedre luftvejsinfektion, neurologiske følgesygdomme til iltmangel eller hjerneblødning [15-18].

Hos spædbørn under 3 måneder erkendes det første stadium ofte ikke, og kighoste kan vise sig som gentagne pludseligt opståede episoder med fx gisp, kvælningsslyd, kortvarigt udeblivende vejtrækning (apnø) eller cyanose snarere end hosteanfald. Hoste og kigen optræder først senere eller udebliver helt. Sådanne symptomer fører typisk til indlæggelse med henblik på blandt andet at måle iltmætningen i blodet samt pulsen, vurdere fødeindtagelse og graden af symptomudvikling samt at iværksætte understøttende behandling i form af blandt andet antibiotika.

For en del spædbørn med kighoste er det nødvendigt i perioder at behandle med ilt og sugning. For nogle bliver vejtrækningsstøtte nødvendigt, enkelte bliver flyttet til intensiv og nogle har behov for yderligere hjælp til vejtrækningen og til at sikre frie luftveje. I sjældne tilfælde kan kighoste også føre til, at hjernen bliver påvirket, herunder hjerneskade grundet iltmangel, hjernebetændelse eller anden diffus hjerneskade på grund af giftstoffer eller anden skadelig påvirkning. Dette forekommer hos 0,5-1 % af spædbørn med kighoste [15, 19]. Heraf anslås det, at ca. en tredjedel vil dø af sygdommen og komplikationerne, en tredjedel vil overleve med følgesygdomme i form af hjerneskade, og en tredjedel vil overleve uden følgesygdomme.

Dødsfald er mest almindelige hos de yngste spædbørn, der endnu ikke har modtaget den første vaccination, og skyldes ofte hjerneskade, respirationssvigt og øget tryk i lungecirkulationen og hjerte-lungesvigt. Dødsfald blandt børn ses næsten udelukkende, men meget sjældent, hos spædbørn under 2 måneder.

### 3.2. Forekomst af kighoste i Danmark

Kighoste forekommer fortsat i Danmark på trods af høj tilslutning til kighostevaccination i børnevaccinationsprogrammet, og der forekommer epidemier med ca. 3–5 års mellemrum.

Efter naturlig infektion er beskyttelse mod kighoste ikke livslang, men af varierende års varighed (4-20 år) [20, 21]. Beskyttelsen efter de aktuelt anvendte acellulære vacciner<sup>1</sup> er af kortere varighed (ca. 5-10 år efter booster-vaccinationen [22]). Man taler om, at beskyttelsen falder over tid (waning immunity). Tidligere blev såkaldte helcelle-kighostevacciner, som havde en længere beskyttelse, anvendt i børnevaccinationsprogrammet, men disse blev erstattet af acellulære vacciner i 1997 [23].

Overordnet set medfører den korte varighed af beskyttelse, at der er en risiko for smitospredning i befolkningen selv i et land som Danmark, hvor vi har en høj tilslutning til kighostevaccination blandt spædbørn under 1 år. Både i uvaccinerede og vaccinerede befolkninger ses derfor typisk en tilbagevendende kighosteforekomst med epidemiske toppe hvert 3.-5. år.

Forekomsten af kighoste i Danmark følges nøje. Laboratoriepåvist kighoste hos børn under 2 år er skriftligt anmeldelsespligtig via Sundhedsdatastyrelsens Elektroniske Indberetningssystem<sup>2</sup> [24]. Det er den læge, der får patienten til behandling, der har ansvaret for, at tilfældet bliver skriftligt anmeldt. Der er desuden meldepligt til Statens Serum Institut fra laboratorier, der påviser kighoste. Den laboratoriebaserede meldepligt gælder for alle aldersgrupper og foregår i praksis via Den Danske Mikrobiologidatabase.

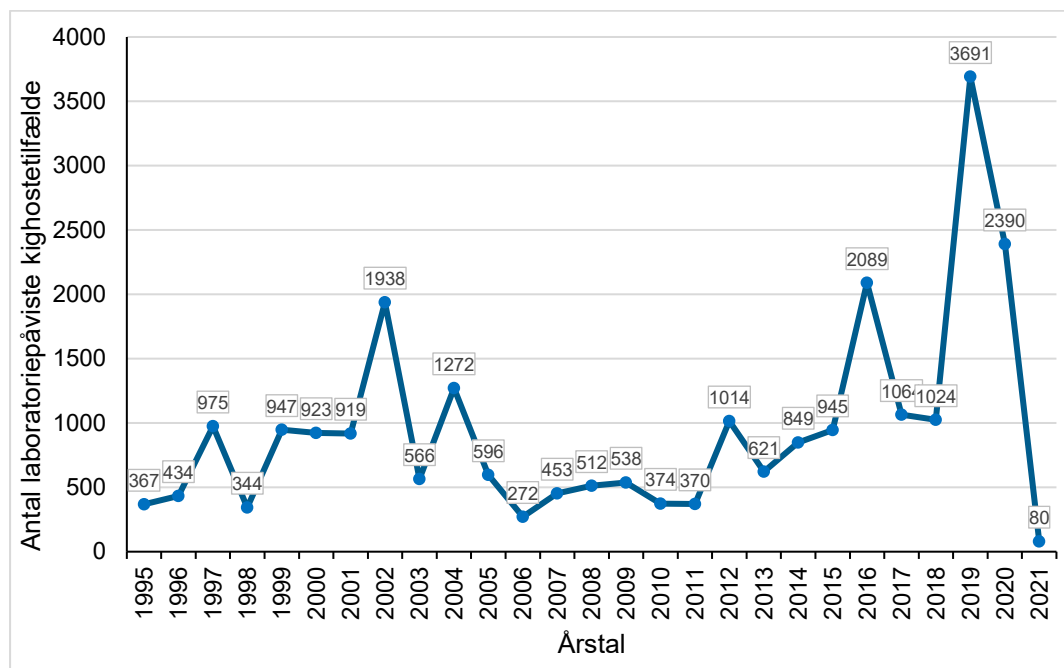
Forekomsten af kighoste i Danmark er relativ lav, som det ses i Figur 1, men der var epidemier af kighoste i 2002, 2012, 2016 og 2019-2020.

Der blev registreret markant flere tilfælde under epidemien i 2019-2020 sammenlignet med tidligere epidemier. Der blev i epidemien i 2019-2020 registreret 3.691 tilfælde til sammenligning med 2006, hvor der blev registreret 2.089 tilfælde, og med 2002, hvor der blev registreret 1.938 tilfælde. De bagvedliggende årsager til det øgede antal registrerede tilfælde under epidemien i 2019-2020 er ukendte, men må formodes at være en kombination af mange faktorer, herunder øget opmærksomhed på kighoste efter den forholdsvis nylige epidemi i 2016.

<sup>1</sup> Acellulære vacciner er vacciner der ikke indeholder hele celler, men kun de dele af cellen der er vigtige for immunrespons

<sup>2</sup> I den skriftlige anmeldelse indhentes kliniske oplysninger, blandt andet oplysninger om indlæggelse.

**Figur 1.** Udviklingen i laboratoriepåviste kighostetilfælde pr. år for perioden 1995-2021 blandt alle aldersgrupper

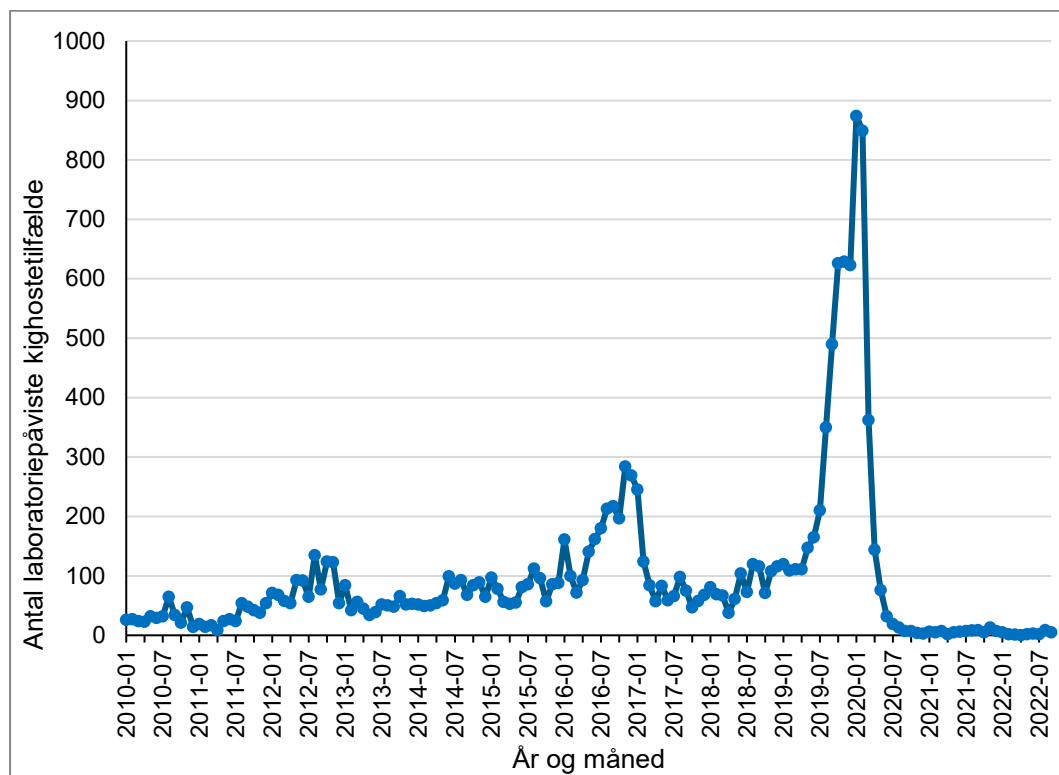


Det skarpe fald i tilfælde af kighoste i foråret 2020 skyldes formentlig i høj grad effekten af restriktioner på samfundsaktiviteten, andre smitteforebyggende tiltag og adfærdsændringer i forbindelse med covid-19-epidemien [25]. Der var samtidig et lavere antal diagnostiske prøver i foråret 2020, da restriktioner i forbindelse med covid-19 medførte færre lægebesøg i tilfælde af covid-19-lignende symptomer.

Den lave forekomst fra og med sommeren 2020 og til foråret 2022 er usædvanlig, men er sandsynligvis en kombination af øget befolkningsimmunitet efter epidemien i 2019-2020, en eventuelt fortsat gavnlige effekt af øget afstand, håndhygiejne og færre store sammenkomster samt en gavnlige effekt af det midlertidige vaccinationsprogram til gravide.

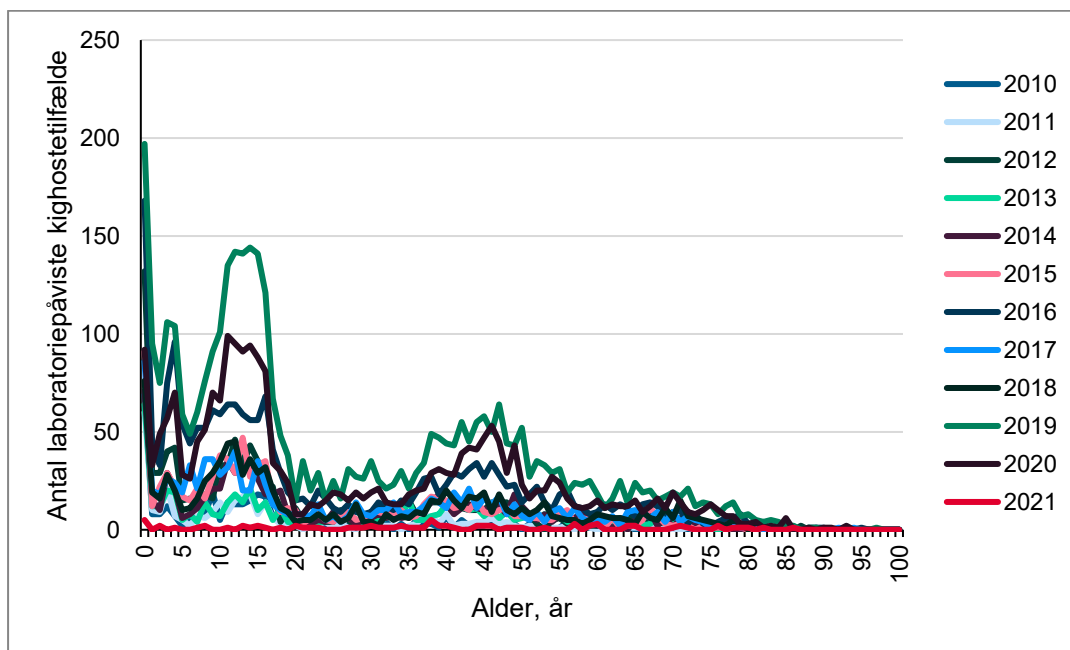
Kighoste forekommer hele året, dog hyppigere i andet halvår. Nedenfor i Figur 2 er antal kighostetilfælde pr. måned siden 2010 vist med illustration af epidemiernes forløb i 2012, 2016 og 2019-2020.

**Figur 2.** Udviklingen i laboratoriepåviste kighostetilfælde pr. måned for perioden 2010-2022 blandt alle aldersgrupper

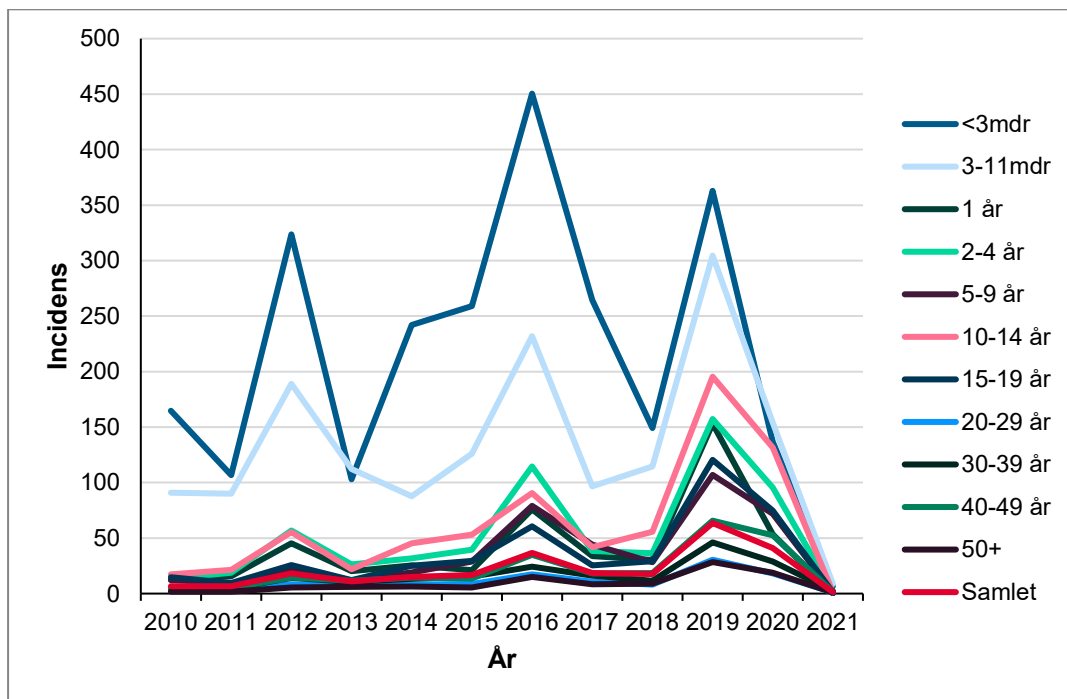


Kighoste forekommer, som det ses i Figur 3, i alle aldersgrupper. Den højeste forekomst af påvist kighoste ses hos spædbørn under 1 år, og særligt blandt spædbørn under 3 måneder, men der ses også en øget forekomst af påvist kighoste i aldersgrupperne 2-4 år, 10-14 år og 35-55 år. Samme tendens ses i Figur 4, hvor den højeste incidens af kighoste ses hos spædbørn under 1 år og særligt blandt spædbørn under 3 måneder.

**Figur 3.** Antal laboratoriepåviste kighostetilfælde fordelt på alder og kalenderår, 2010-2021



**Figur 4.** Antal laboratoriepåviste kighostetilfælde pr. 100.000 personer pr. år (incidens) fordelt på aldersgruppe i perioden 2010-2021



### 3.3. Aktuell forekomst af kighoste i Danmark og vurdering af fremtidigt grundniveau

Der er i 2022 fra januar til maj kun registreret ét tilfælde af kighoste blandt børn under 2 år.

Statens Serum Institut vurderer, at det forventes, at kighosteforekomsten igen vil kunne nå et "basisniveau" som inden covid-19-epidemien, dvs. perioden 2014-2018, hvor der blev påvist ca. 1.000 tilfælde årligt (Figur 1). Det forventes ligeledes, at når den opbyggede befolkningsimmunitet fra sidste epidemi falder, vil der igen forekomme perioder med øget forekomst af smitte, som formentlig hvert 3.-5. år kan blive til epidemier som tidligere set. Statens Serum Institut vurderer, at der er risiko for, at omfanget af en eventuel kommende epidemi vil være stort, da befolkningsimmuniteten på dette tidspunkt vil være lav, og især hvis den nuværende lave forekomst fortsætter i længere tid, hvorved flere vil være modtagelige for infektionen.

### 3.4. Kighoste hos mindre børn

Kighoste kan være særlig alvorlig blandt mindre børn, og særligt blandt spædbørn under 3 måneder, der endnu ikke er vaccineret i børnevaccinationsprogrammet. I nærværende afsnit beskrives hyppigheden og alvorligheden af kighoste hos børn under 2 år, men med særligt fokus på spædbørn under 3 måneder, da formålet med kighostevaccination af den gravide særligt er at beskytte denne aldersgruppe.

#### 3.4.1. Forekomst og indlæggelsesstatus for perioden den 1. januar 2009 til 30. april 2022

I perioden fra den 1. januar 2009 til 30. april 2022 blev der skriftligt anmeldt i alt 1.514 tilfælde af kighoste hos børn under 2 år, hvoraf 303 (20 %) var 1-2 år, 731 (48 %) var 3-12 måneder og 480 (32 %) var under 3 måneder.

I alt blev 833 (55 %) af de 1.514 børn indlagt, hvoraf 43 (5 %) var 1-2 år, 362 (46 %) var 3-12 måneder og 428 (54 %) var under 3 måneder.

Den gennemsnitlige indlæggelsesvarighed er opgjort for årene 2018-2020<sup>3</sup>. I 2018 var indlæggelsesvarigheden længere for børn, som var under 3 måneder (5,1 dag) vs. børn, som var 4-11 måneder (1,9 dag). Dette gjorde sig også gældende i 2019 (2,7 dag vs. 1,9 dag) og i 2020 (2,7 dag vs. 1,4 dag).

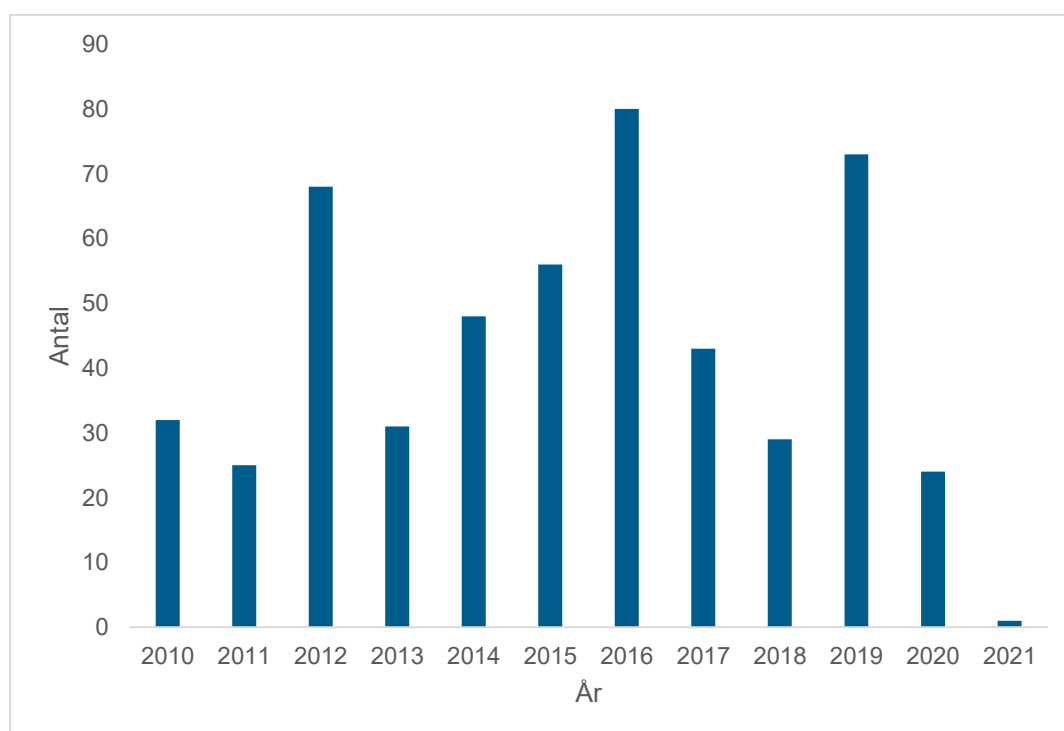
I børnevaccinationsprogrammet anbefales første vaccination mod kighoste, når spædbarnet er 3 måneder gammelt. Hovedparten af de 428 indlagte spædbørn under 3 måneder var derfor som forventet uvaccinerede (99 %). De næste anbefalede vaccinationer mod kighoste er, når barnet er henholdsvis 5 og 12 måneder gammelt. Af de indlagte spædbørn under 1 år havde 168 (21 %) modtaget en vaccination, 66 (8 %) havde fået to vaccinationer, og to børn havde fået alle tre primærvaccinationer mod kighoste.

<sup>3</sup> Blandt børn indlagt med kighoste (DA37) som aktionsdiagnose



Vaccination af gravide mod kighoste giver størst effekt for barnet i de første levemåneder, inden barnet selv har modtaget første kighostevaccination i børnevaccinationsprogrammet. Vaccinen har effekt efter ca. 10-14 dage ifølge oplysninger fra Statens Serum Institut. Spædbørn under 3 måneder er derfor den gruppe af spædbørn, der vil have mest gavn af kighostevaccination af gravide [26]. Figur 5 viser antallet af spædbørn under 3 måneder, der var indlagt med kighoste i perioden 2010 til juli 2021. Eftersom det generelt anbefales, at alle spædbørn under 3 måneder med feber bliver indlagt til observation, da infektionssygdom hos helt små spædbørn potentielt kan være alvorlig, er det ikke i sig selv et udtryk for alvorlig kighostesygdom, at spædbørn under 3 måneder med kighoste bliver indlagt.

**Figur 5.** Antal indlagte spædbørn under 3 måneder med kighoste i perioden 2010 til juli 2021



#### 3.4.2. Indlæggelsesstatus blandt børn før indførsel af midlertidigt tilbud om kighostevaccination til gravide

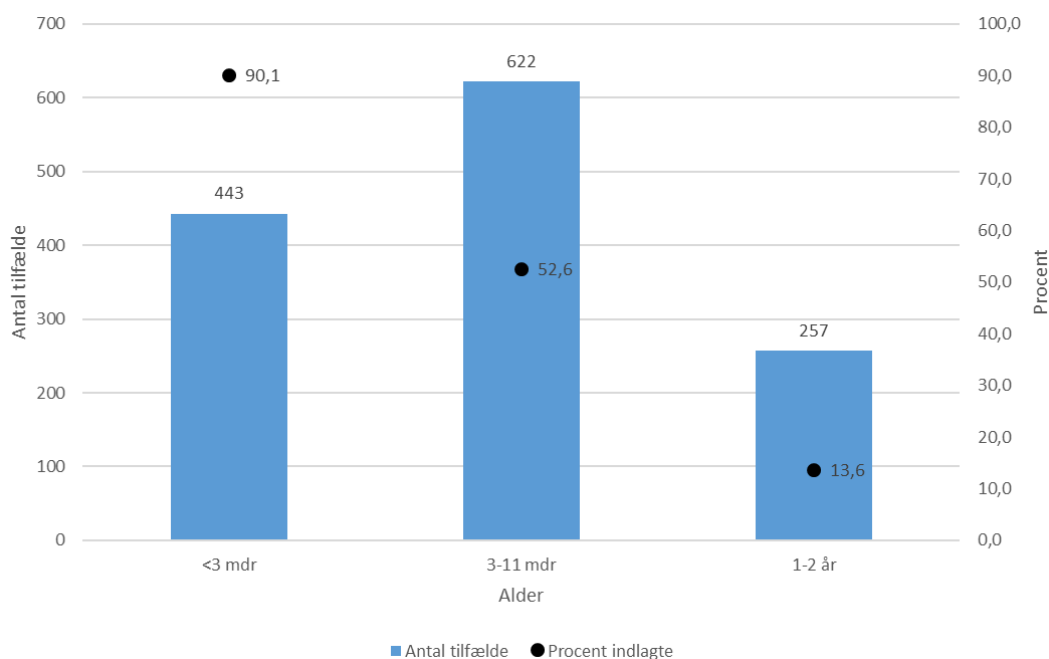
Der blev i perioden fra den 1. januar 2009 til den 1. november 2019 skriftligt anmeldt i alt 1.322 tilfælde af kighoste blandt børn under 2 år. Heraf var 257 (19 %) 1-2 år, 622 (47 %) var 3-12 måneder og 443 (34 %) under 3 måneder.

I alt blev 761 (56 %) af de 1.322 børn indlagt, hvoraf 35 (5 %) var 1-2 år, 327 (43 %) var 3-12 måneder og 399 (52 %) var under 3 måneder.

Blandt de 257 børn mellem 1-2 år blev 35 (13 %) indlagt, blandt de 622 børn mellem 3-12 måneder blev 327 (52 %) indlagt, og blandt de 443 børn under 3 måneder blev 399 (90 %) indlagt. Figur 6 viser således, at jo yngre barnet er, når det bliver sygt med kighoste, jo større

sandsynlighed er der for, at barnet bliver indlagt, hvilket til dels er ønskeligt og forventeligt eftersom, at alle spædbørn under 3 måneder med infektion som udgangspunkt anbefales indlagt til vurdering.

**Figur 6.** Antal skriftligt anmeldte kighostetilfælde og andel af disse, der blev indlagt blandt børn under 2 år i perioden den 1. januar 2009 til den 1. november 2019



### 3.4.3. Indlæggelsesstatus blandt børn efter indførelse af midlertidigt tilbud om kighostevaccination til gravide

Siden den 1. november 2019, hvor der blev indført et midlertidigt vaccinationsprogram mod kighoste til gravide, er knap 50 % af gravide blevet vaccineret (se afsnit 6.3). Det antages, at langt hovedparten er blevet vaccineret omkring 32. graviditetsuge, dvs. ca. 2 måneder før forventet termin, og at langt hovedparten af børn af vaccinerede mødre er født efter den 1. januar 2020.

I perioden fra den 1. januar 2020 til den 30. april 2022, hvor det antages, at de første børn er født af mødre, som er blevet vaccineret mod kighoste under graviditeten, blev der skriftligt anmeldt i alt 123 tilfælde af kighoste blandt børn under 2 år. Heraf var 33 (27 %) 1-2 år, 68 (55 %) var 3-12 måneder, og 22 (18 %) var under 3 måneder.

I alt blev 54 (43 %) af de 123 børn indlagt, hvoraf 7 (13 %) var 1-2 år, 28 (52 %) var 3-12 måneder og 19 (35 %) var under 3 måneder.

Der ses et fald i andelen af kighostetilfælde blandt spædbørn under 3 måneder fra før og efter indførelsen af det midlertidige tilbud om kighostevaccination til gravide fra henholdsvis 34 % (443 tilfælde hos spædbørn under 3 måneder ud af i alt 1.322 tilfælde hos børn under 2 år) til 18 % (22 tilfælde hos spædbørn under 3 måneder ud af i alt 123 tilfælde hos børn under 2 år).

Desuden ses der også et fald i andelen af indlæggelser i denne gruppe fra henholdsvis 52 % (399 indlagte under 3 måneder ud af i alt 761 indlagte under 2 år) til 35 % (19 indlagte under 3 måneder ud af i alt 54 indlagte under 2 år).

Faldet i andelen af kighostetilfælde blandt spædbørn under 3 måneder efter indførelsen af det midlertidige tilbud om kighostevaccination til gravide vurderes at være et udtryk for den forventede effekt af vaccinationsprogrammet, men det meget reducerede smittetryk efter covid-19-nedlukningen i foråret 2020 kan også have medvirket til at reducere risikoen for smitte og indlæggelse, som tidligere beskrevet.

#### 3.4.4. Komplikationer og følgesygdomme

Blandt 815 børn under 2 år indlagt med kighoste i perioden 2009-2021 var der i Landspatientregistret registreret 276 diagnoser fordelt på 225 indlagte børn svarende til, at 28 % af børnene fik registreret en eller flere andre diagnoser ud over kighoste. De hyppigst registrerede diagnoser var pneumoni (24 %), bronkitis (23 %) samt respirationsinsufficiens (17 %). Desuden var diagnoserne sepsis, pneumothorax, emfysem, atelektase samt senkomplikationer i form af hjerneskade som følge af iltmangel også registreret, men dog sjældent. Det er ikke muligt at vurdere sværhedsgraden af disse registrerede diagnoser.

#### 3.4.5. Dødsfald

Siden indførelse af vaccination mod kighoste i børnevaccinationsprogrammet i 1961 har dødsfald været tiltagende sjældne. I perioden 1962-1986 blev der registreret 22 dødsfald i alt, hvoraf 20 var blandt spædbørn under 1 år [27]. I perioden 1995-2016 er der blot registreret 6 dødsfald blandt børn under 2 år [28].

Der er ikke påvist dødsfald efter kighosteinfektion hos børn under 2 år i Danmark siden 2010. Der er ikke nogen enkeltstående forklaring på, at der ikke er set kighosterelaterede dødsfald siden 2010. Ifølge Statens Serum Institut og den dialog, Sundhedsstyrelsen har haft med børnelæger i Danmark, kan forklaringen være en kombination af, at der generelt forekommer lave absolutte antal tilfælde i en mindre population som den danske, samt at risikoen for dødsfald af kighoste blandt spædbørn i forvejen er lav kombineret med en høj kvalitet i den akutte behandling af børn i Danmark. Det kan dog ikke afvises, at kighosterelaterede dødsfald igen kan forekomme i Danmark. I Sverige døde tre spædbørn af kighoste under en epidemi i 2014/2015, hvor antallet af tilfælde i 2014 var tredoblet i forhold til året før [29]. I England og Wales døde 14 spædbørn i et stort kighosteudbrud i 2012 [30].

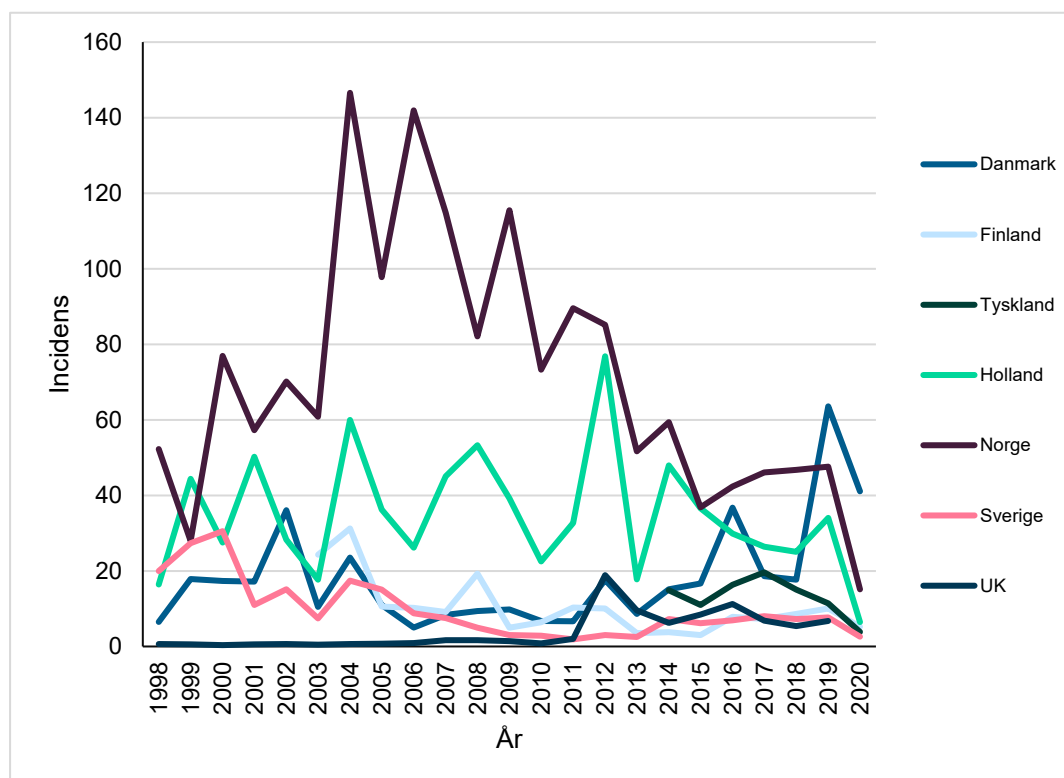
### 3.5. Kighoste i andre lande

Forekomsten af kighoste i andre lande følger et tilsvarende mønster som i Danmark, hvor der ses tilbagevendende epidemier hvert 3.-5. år. De reelle tal er dog svære at sammenligne på tværs af lande, da der er store forskelle i overvågningssystemer, anmeldeligt, diagnostiske analyser og vaccinationsprogrammer. Eksempelvis har Danmark i perioden 2011-2020 haft

en stigende incidens, hvilket kan skyldes introduktion og tiltagende brug af serologisk diagnostik siden 2010<sup>4</sup>. Norge, som normalt har haft udbredt anvendelse af serologi som diagnostisk metode, har dog modsat oplevet en faldende incidens siden 2003/04.

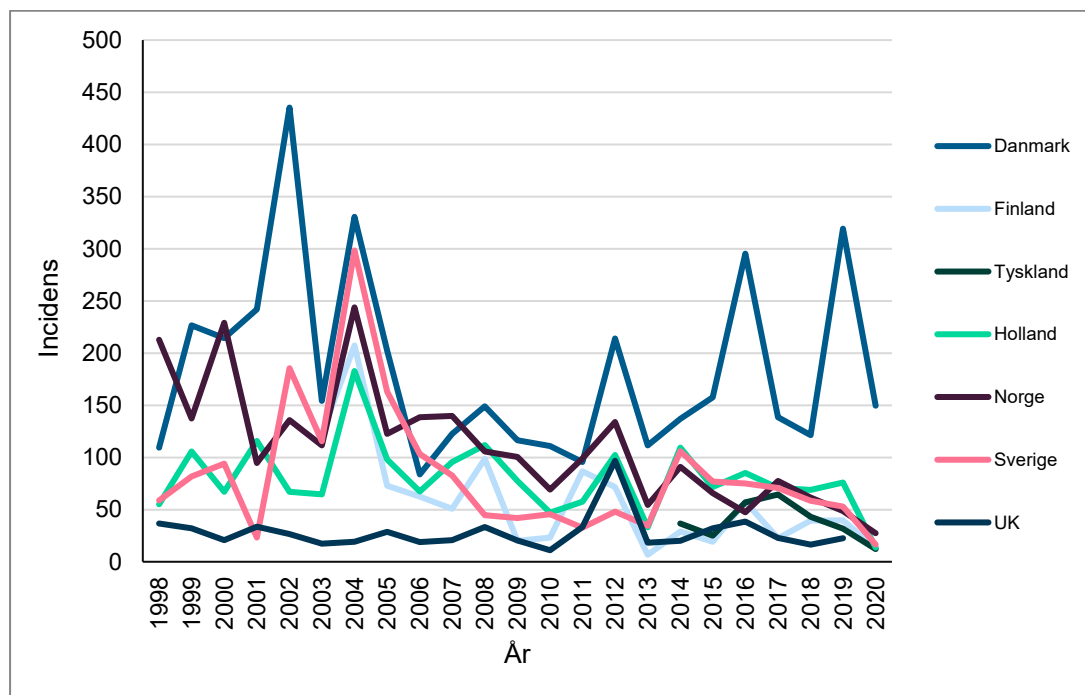
Incidenten i Danmark sammenlignet med nogle af vores nabolande er vist i Figur 7 og for spædbørn under 1 år i Figur 8.

**Figur 7.** Kighostetilfælde pr. 100.000 personer pr. år (incidens) for udvalgte EU-lande i perioden 1998-2020 [31]



<sup>4</sup> Diagnostik på baggrund af en blodprøve, hvor antistoffer eller antigener kan påvises

**Figur 8.** Kighostetilfælde blandt spædbørn under 1 år pr. 100.000 personer pr. år (incidens) for udvalgte EU-lande i perioden 1998-2020



Danmark har i hele perioden 1998-2020 haft den højeste incidens af kighoste hos spædbørn under 1 år i forhold til andre sammenlignelige lande. Incidensen blandt spædbørn under 1 år i Danmark har derudover overordnet været stigende siden 2010. Samme mønster genkendes ikke i andre lande. Stigningen i incidens kan ikke umiddelbart forklares ved forskelle i overvågning eller diagnostik. Flere sammenlignelige lande har dog styrket deres forebyggende indsats mod kighoste ved at implementere kighostevaccination af gravide eller teenagere.

### 3.5.1. Andre landes erfaringer med kighostevaccination af gravide

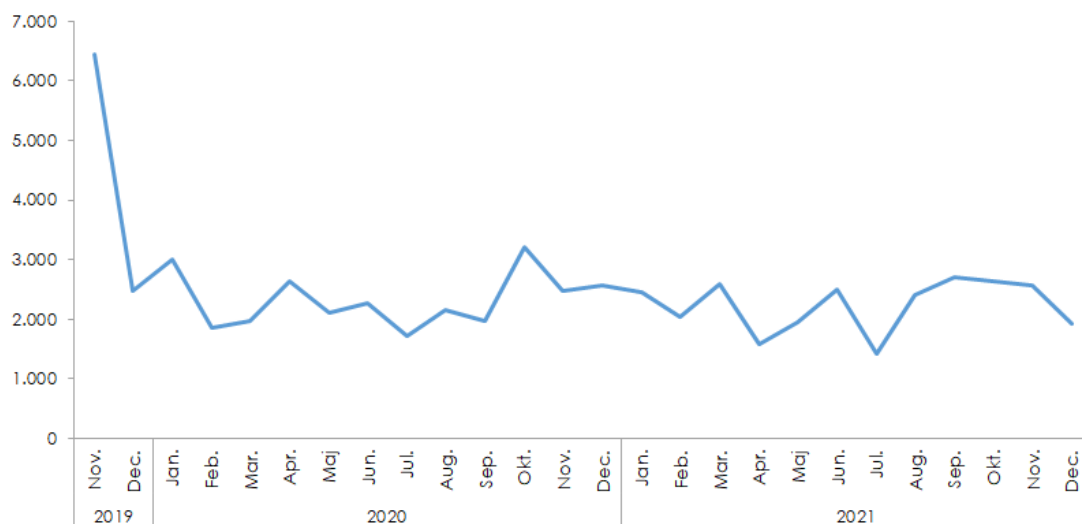
I 2012 begyndte de første lande at indføre kighostevaccination til gravide. England indførte vaccination af gravide efter en markant kighosteepidemi i 2011/12, hvor 14 spædbørn som tidligere nævnt døde af kighoste. En lang række andre lande har også indført kighostevaccination af gravide, herunder blandt andre Sverige, Australien, Belgien, Canada, Holland, Irland, Island, Italien, New Zealand, Portugal, Schweiz, Spanien, Tjekkiet og USA. Norge og Finland har vurderet, at de ikke vil indføre denne vaccination endnu, men begge lande har i modsætning til Danmark et bredere vaccinationsprogram mod kighoste med et tilbud om booster-vaccination af teenagere. Finland tilbyder desuden en booster-vaccination mod kighoste til 25-årige.

### 3.6. Effekt af vaccinationsprogrammet mod kighoste til gravide

I nærværende afsnit vurderes effekten af det midlertidige vaccinationsprogram, som blev igangsat den 1. november 2019.

Fra den 1. november 2019, hvor det midlertidige tilbud om kighostevaccination til gravide blev indført, og indtil den 23. december 2021 tog i alt 63.574 gravide imod tilbuddet. Vaccinations-tilslutningen var særlig høj i november 2019, men er siden faldet til et lavere niveau. Baseret på et månedligt antal gravide på 5.000 (svarende til 60.000 fødsler om året) estimerer Statens Serum Institut den samlede tilslutning i perioden til at være på knap 50 % (Figur 9).

**Figur 9.** Antal administrerede kighostevaccinationer til gravide pr. måned i perioden fra den 1. november 2019 til den 23. december 2021 [32]



Der er i alt registreret 21 tilfælde af kighoste hos spædbørn under 3 måneder født efter tilbud om kighostevaccination til gravide blev indført og frem til den 31. december 2022. Baseret på så få tilfælde er det ikke muligt at beregne et robust estimat for vaccineeffektivitet ud fra danske data.

## 4. Teknologi

I dette kapitel beskrives først de forskellige typer vacciner, der kan anvendes mod kighoste til gravide, herunder hvilke vacciner, der er godkendte og markedsførte i Danmark. Herefter følger en beskrivelse af effekten og sikkerheden af vaccination mod kighoste blandt både gravide og fostre/spædbørn til gravide, der er kighostevaccinerede, med udgangspunkt i en systematisk litteratursøgning og evidensgennemgang.

### 4.1. Vacciner til forebyggelse af kighoste

Der findes to typer af kighostevacciner. Den ene, som blev anvendt i Danmark indtil 1997, er en cellulær vaccine, som er baseret på hele svækkede bakterier. Den anden type, som er blevet anvendt i Danmark siden 1997, er en acellulær type, som alene indeholder komponenter fra bakterien.

Alle godkendte og markedsførte kighostevacciner i Danmark er acellulære vacciner (Tabel 1).

Vacciner godkendt til booster-vaccination er alle kombinationsvacciner, som ud over kighoste, også beskytter mod difteri (strubehoste) og tetanus (stivkrampe) og evt. også polio (børnelammelse). Alle vaccinerne indeholder aluminium-adjuvans.

#### 4.1.1. Vaccinernes indholdsstoffer

Boostrix, Boostrix Polio, Repevax og diTekiBooster indeholder alle tre komponenter til beskyttelse mod difteri (strubehoste), tetanus (stivkrampe) og kighoste. Boostrix Polio, DiTeKiPol Booster og Repevax indeholder desuden inaktiveret poliovirus. Med hensyn til kighostekomponenten indeholder Boostrix, Boostrix Polio og Repevax flere forskellige komponenter fra kighostebakterien, mens diTekiBooster indeholder én komponent. Alle vaccinerne indeholder aluminium som adjuvans og alle tre vacciner kan indeholde spormængder af formaldehyd (Tabel 1).

**Table 1.** Godkendte kombinationsvacciner til booster-vaccination mod kighoste i Danmark

Vaccine (*markedsført)	Indikation	Godkendt alder	Indhold foruden pertussis antigen	Bordetella pertussis antigen	Adjuvans
<b>*diTekiBooster</b>	Booster	Børn ≥ 4 år	Difteritoksoid (>2 IU) Tetanustoksoid (>20 IU)	Pertussistoksoid, oprenset 20 mikrogram	Aluminiumhydroxid-hydrat (0,5 mg Al)
<b>*DiTeKiPol Booster</b>	Booster	Børn ≥ 4 år	Difteritoksoid (>2 IU) Tetanustoksoid (>20 IU) Poliovirus (type 1, 2 og 3)	Pertussistoksoid, oprenset 20 mikrogram	Aluminiumhydroxid-hydrat (0,5 mg Al)
<b>Boostrix</b>	Booster/maternel immunisering	Børn ≥ 4 år	Difteritoksoid (>2 IU) Tetanustoksoid (>20 IU)	Pertussistoksoid, 8 mikrogram Filamentøs hæmagglutinin 8 mikrogram Pertactin 2,5 mikrogram	Aluminiumhydroxid-hydrat (0,3 mg Al) Aluminiumfosfat (0,2 mg Al)
<b>Boostrix Polio</b>	Booster/maternel immunisering	Børn ≥ 4 år	Difteritoksoid (>2 IU) Tetanustoksoid (>20 IU) Poliovirus (type 1, 2 og 3)	Pertussistoksoid, 8 mikrogram Filamentøs hæmagglutinin 8 mikrogram Pertactin 2,5 mikrogram	Aluminiumhydroxid-hydrat (0,3 mg Al) Aluminiumfosfat (0,2 mg Al)
<b>Repevax</b>	Booster/maternel immunisering	Børn ≥ 3 år	Difteritoksoid (>2 IU) Tetanustoksoid (>20 IU) Poliovirus (type 1, 2 og 3)	Pertussistoksoid, 2,5 mikrogram Filamentøs hæmagglutinin 5 mikrogram Pertactin 3 mikrogram Fimbria type 2 og 3 5 mikrogram	Aluminiumfosfat (0,33 mg Al)



#### 4.1.2. Godkendt indikation

Det er aktuelt vacciner fra to producenter, der er godkendt i Danmark, der har indikation for passiv beskyttelse mod kighoste hos spædbørn ved immunisering via moderen under graviditeten. Det drejer sig om Boostrix og Boostrix Polio<sup>5</sup> samt Repevax<sup>6</sup>. Ingen af disse vacciner er aktuelt markedsført i Danmark.

I Danmark har vaccinen diTekiBooster siden den 1. november 2019 og indtil den 31. marts 2023 været anvendt i det midlertidige tilbud om kighostevaccination til gravide. Hverken diTekiBooster eller DiTeKiPol Booster er godkendt til passiv beskyttelse mod kighoste hos spædbørn ved immunisering via moderen under graviditeten, men det fremgår af produktresuméet for begge vacciner, at vaccinen kan anvendes til gravide ved klar indikation, og når de potentielle fordele opvejer de potentielle risici for fostre. Dette vurderede Sundhedsstyrelsen var gældende i forhold til det aktuelle udbrud af kighoste i 2019.

I England har der indtil for nyligt været anvendt Repevax i vaccinationsprogrammet mod kighoste til gravide, men der gives nu Boostrix Polio [33]. I Sverige anbefales Triaxis (svarende til Repevax fra Sanofi, men uden poliokomponenten, ikke godkendt i Danmark) og Boostrix.

#### 4.1.3. Regulatorisk grundlag for godkendelse af passiv beskyttelse mod kighoste hos spædbørn

De data, der ligger til grund for godkendelsen af Boostrix og Boostrix Polio til passiv beskyttelse af spædbørn, er et randomiseret, cross-over, placebokontrolleret studie, hvor der blev påvist højere kighoste-antistofkoncentrationer i navlesnorsblod ved fødslen hos spædbørn født af mødre vaccineret med Boostrix (Tdap<sup>7</sup> gruppe; N=291) vs. placebo (kontrolgruppe; N=292) ved uge 27-36 i graviditeten [34, 35]. Der blev målt antistoftitre mod alle de tre kighosteantigener fra vaccinen (pertussistoksoid, filamentøs hæmagglutinin, pertactin) i navlesnorsblod. Antistoftitre var henholdsvis 8, 16 og 21 gange højere i navlesnorsblod hos babyer født af vaccinerede mødre vs. kontrolgruppen. Det er anført i godkendelsesgrundlaget, at disse antistoftitre kan give passiv beskyttelse mod kighoste, og at effekt af passiv beskyttelse mod kighoste er bekræftet i observationelle studier. Der findes ikke et etableret *correlate of protection* for beskyttelse mod kighoste. Der er ikke angivet responsrater i de tilgængelige godkendelsesgrundlag for passiv beskyttelse mod kighoste hos spædbørn [36].

Det fremgår af produktresuméerne for Boostrix eller Boostrix Polio, at vaccineeffektivitet blev evalueret i tre observationsstudier i Storbritannien, Spanien og Australien. Disse er opsummeret i Tabel 2.

<sup>5</sup> Markedsført af GlaxoSmithKline Pharma A/S, indikation tilføjet december 2020

<sup>6</sup> Markedsført af Sanofi Pasteur, Europe, indikation tilføjet marts 2019

<sup>7</sup> Tdap står for en vaccine indeholdende tetanus (stivkrampe), difteri (strubehoste), og acellulær-pertussis (kighoste)

**Tabel 2.** Vaccineeffektivitet mod kighostesygdom hos spædbørn under 3 måneder født af mødre vaccineret i tredje trimester af graviditeten med Boostrix / Boostrix Polio

Studielokation	Vaccine	Undersøgelingsdesign	Vaccineeffektivitet (95 % konfidensinterval)
Storbritannien	Boostrix Polio	Retrospektiv, screeningsmetode	88 % (79; 93)
Spanien	Boostrix	Prospektiv, matchet case-control	90,9 % (56,6; 98,1)
Australien	Boostrix	Prospektiv, matchet case-control	69 % (13; 89)

Sikkerhedsprofilen for Boostrix og Boostrix Polio er baseret på et randomiseret, kontrolleret klinisk studie (341 graviditeter) og et observationelt studie (793 graviditeter), hvor Boostrix (dTpa<sup>8</sup> komponenten af Boostrix Polio) blev administreret til gravide kvinder i tredje trimester uden, at der blev påvist vaccine-relaterede bivirkninger ved graviditeten eller hos fosteret/barnet. Der er yderligere sikkerhedsdata fra den almindelige bivirkningsovervågning, hvor der heller ikke er vist nogen vaccine-relaterede bivirkninger på graviditeten eller effekter på sundheden hos fosteret og/eller det nyfødte barn for gravide kvinder vaccineret med Boostrix Polio eller Boostrix i andet eller tredje trimester.

Godkendelsen af Repevax til passiv beskyttelse af spædbørn mod kighoste er baseret på resultater fra adskillige studier vedrørende anvendelse af Repevax og Triaxis til gravide i hovedsageligt andet og tredje trimester af graviditeten. Antistofresponset mod kighoste hos gravide er generelt det samme som hos ikke gravide, og kighosteantistofferne fra moderen kan måles hos spædbarnet i 2-4 måneder efter fødslen. Vaccineeffektiviteten er undersøgt i tre retrospektive studier og anført i produktresuméet [37]. Disse fremgår af Tabel 3.

<sup>8</sup> dTpa står for en vaccine indeholdende difteri (strubehoste), tetanus (stivkrampe) og acellulær-pertussis (kighoste)

**Tablet 3.** Vaccineeffektivitet mod kighoste tilfælde hos spædbørn født af mødre, som blev vaccineret under graviditeten med Repevax eller Triaxis

Studiello- kation	Vac- cine	Vaccineeffektivitet (95 % konfidensinterval)	Metode til estimering af vaccineeffektivitet	Opfølgningsperi- ode spædbørn
UK	Re- pevax	93 % (81; 97)	Ikke matchet case-kontrol	3 måneder
USA	Triaxis	91,4 % (19,5; 99,1)	Regressionsmodel, ko- horte	2 måneder
UK	Re- pevax	93 % (89; 95)	Screening (case-dækning)	3 måneder

Sikkerhedsprofilen for Repevax er baseret på sikkerhedsdata fra fire randomiserede, kontrollerede studier (310 graviditeter), to prospektive observationelle studier (2.670 graviditeter), fire retrospektive observationelle studier (81.701 graviditeter) og fra passiv overvågning af kvinder, som fik Repevax eller Triaxis i andet eller tredje trimester. Disse studier har ikke vist nogen vaccine-relaterede bivirkninger på graviditet eller fosterets og/eller det nyfødte barns helbred. Vaccination under graviditet mod kighoste kan være associeret med et svækket immunrespons hos spædbarnet efter barnets egen vaccination mod kighoste, hvilket også kaldes blunting (se side 38).

Boostrix blev i oktober 2022 godkendt i USA til vaccination af gravide i tredje trimester med henblik på at forebygge kighoste hos spædbørn under 2 måneder [38]. Godkendelsen er baseret på publicerede kliniske og observationelle studier. Det fremgår af godkendelsesgrundlaget, at man ikke anså det som muligt at kræve et randomiseret placebokontrolleret studie på grund af gældende anbefaling fra de amerikanske sundhedsmyndigheder om kighostevaccination under graviditeten.

## 4.2. Evidensgennemgang vedrørende effekt og sikkerhed

### 4.2.1. Metode

Sundhedsstyrelsen har foretaget en litteraturgennemgang af effekten og sikkerheden ved kighostevaccination af gravide. Søgningen efter systematiske reviews blev foretaget i Medline og Embase (Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions) for perioden 1946 til 7. april 2022 (Bilag 1).

Søgningen identificerede 224 artikler, som efter sortering mundede ud i 18 veludførte reviews vurderet ud fra AMSTAR-metoden (Bilag 2 og 3).

De identificerede reviews bidrog samlet set med syv relevante randomiserede studier [39-45] og 15 observationelle studier [46-60].

De to nyeste reviews [61, 62] har søgt litteratur frem til henholdsvis december 2021 og januar 2022. En opdateret søgning i Medline og Embase efter primære studier blev derfor foretaget for perioden januar 2022 og frem til den 8. december 2022. Dette resulterede i 115 artikler, der efter gennemlæsning af fuldtekster resulterede i 2 relevante observationelle studier [63, 64].

Søgningen resulterede således i:

- 18 systematiske reviews
- 7 randomiserede forsøg
- 19 observationelle studier

I det følgende beskrives resultaterne for de outcomes, som en sundhedsfaglige arbejdsgruppe under Sundhedsstyrelsens Vaccinationsråd har været med til at udarbejde. Disse outcomes er:

- Klinisk effekt af vaccination af gravide på:
  - o kighostetilfælde hos spædbarnet under 3 måneder
  - o kighosterelaterede indlæggelser hos spædbarnet under 3 måneder,
  - o kighosterelaterede dødsfald hos spædbarnet under 3 måneder.
- Sikkerheden af vaccination i forhold til:
  - o lette lokale/systemiske bivirkninger,
  - o alvorlige hændelser,
  - o maternel død, dødfødsel, neonatal død,
  - o spontan abort,
  - o for tidlig fødsel,
  - o medfødte anomalier,
  - o chorioamnionitis (intrauterin infektion).
- Antistofrespons hos den gravide og spædbarnet henholdsvis før og efter spædbarnets vaccination
- Klinisk effekt af lav antistofrespons efter vaccination hos spædbørn født af vaccinerede mødre (blunting)

### **Datagrundlaget**

Alle resultater er samlet i såkaldte evidensstabeller (Bilag 5 og Bilag 6).

Hvis et outcome er rapporteret i et review ved brug af metaanalyser, er estimatet for dette outcome taget direkte herfra. For hvert outcome er der som fodnote angivet, om estimatet er taget fra et review, og om hvorvidt vi har suppleret denne analyse med flere studier. Hvis estimatet er taget direkte fra et primærstudie, er dette også angivet.

For hvert outcome er der taget udgangspunkt i randomiserede forsøg. Observationelle studier er kun blevet inddraget i de tilfælde, hvor et pågældende outcome ikke er belyst i randomiserede forsøg, eller hvis et outcome kun var belyst ud fra 1 randomiseret studie (dette gælder chorioamnionitis, ufrivillig abort og dødsfald blandt mødre).

Risiko for bias-vurderinger er baseret på den vurdering, som er angivet i de identificerede reviews (cochrane risk of bias for randomiseret studier; ROBINS-I for observationelle studier).

Tre af de observationelle studier, der ikke var risiko for bias-vurderet har Sundhedsstyrelsen selv vurderet ved brug af ROBINS-I (Bilag 4).

Tiltroen til de endelige resultater (Bilag 5 og 6) er blevet vurderet ved brug af GRADE [65]. I GRADE vurderingen tages der stilling til følgende domæner:

- Graden af risiko for bias: Dette er en samlet vurdering af bias, hvilket bygger på den vurdering, der er foretaget tidligere i processen ved brug af Cochrane risk of bias værktøjet eller ROBINS-I.
- Inkonsistente resultater: Dette vurderes på hvorvidt data fra de enkelte studier, peger i samme retning i forhold til en given effekt (for/imod).
- Manglende overførbarhed: Her overvejes det, om der er studier inkluderet i analysen, som ikke direkte besvarer det pågældende outcomes.
- Upræcist effektestimater: Dette bliver blandt andet vurderet ud fra bredden af konfidensintervallerne samt ud fra en statistisk test kaldet I<sup>2</sup>. Hvis data kun beror på et enkelt studie, vil dette ligeledes have betydning for præcisionen af estimatet.
- Publikationsbias: Her vurderes, om der kan foreligge en skævvridning i publiceringen af artikler, og om der er én type resultater der hyppigere bliver udgivet frem for andre (oftest negative) resultater.

Studiedesignet indgår også i vurderingen af tiltroen til estimatet. Estimer fra observationelle studier har som udgangspunkt lav tiltro grundet stor risiko for konfundere. Dog kan tiltroen til estimer fra velgennemførte observationelle studier opgraderes, hvis der for eksempel er store effekter eller dosis-respons sammenhænge.

Ud fra en samlet vurdering af ovenstående bliver tiltroen til estimerne kategoriseret som værende enten meget lav, lav, moderat eller høj.

#### 4.2.2. Resultater

Resultater for de gennemgåede outcomes findes for de randomiserede studier i Bilag 5 og for de observationelle studier i Bilag 6. Forest-plots for metaanalyserne findes i Bilag 7/Bilag 7: Metaanalyser. En oversigt over interventioner og outcome i primærstudierne findes i Bilag 8.

I nedenstående beskrives de inkluderede studier for henholdsvis estimering af effekt, sikkerhed og antistofrespons. For de enkelte studier er metode og hvilke outcomes, studiet rapporterer, beskrevet. Det er kun de outcomes fra studierne, der er anvendt i beregningen af effekt-estimer, der nævnes, og således kan studierne godt have flere outcomes, end de herunder nævnte. For hvert outcome er det kun de samlede resultater fra de inkluderede studier, der er angivet.

### Effekt

For at belyse effekten af kighostevaccination til gravide vil følgende outcomes blive gennemgået i nedenstående afsnit: kighostetilfælde hos spædbarnet under 3 måneder; kighosterelaterede indlæggelser hos spædbarnet under 3 måneder<sup>9</sup>; samt spædbarnsdød grundet kighoste under 3 måneder.

#### Beskrivelse af studier vedrørende effekt

Ni observationelle studier har undersøgt effekten af kighostevaccination til gravide; syv studier har undersøgt forekomsten af kighostetilfælde hos spædbarnet, to studier har undersøgt forekomsten af kighosterelaterede indlæggelser hos spædbarnet og et studie har undersøgt forekomsten af spædbarnsdød grundet kighoste.

Studiet af Skoff et al. fra USA fra 2017 er et case-kontrolstudie [57]. Studiet inkluderede spædbørn under 2 måneder med kighoste (cases), og for hver case blev der på baggrund af fødselsattester forsøgt at rekruttere tre spædbørn som kontroller, som var født på samme hospital som casen, og som var mindre end 2 måneder gammel på datoen for casens sygdomsstart. Studiet inkluderede 251 cases og 682 kontroller. Information om kighostevaccination under graviditet blev indhentet for spædbørnernes mødre, og mødrene blev betragtet som værende kighostevaccineret under graviditet, hvis de var vaccineret med Tdap mindst 14 dage før fødslen. Der blev rapporteret på kighostetilfælde.

Studiet af Saul et al. fra Australien fra 2018 er et 1:1 matchet case-kontrolstudie [56]. Studiet inkluderede spædbørn under 6 måneder med kighoste (cases), og hver kontrol var født på et hospital i samme geografiske område som casen i en periode på mellem 3 dage før og 3 dage efter fødselsdatoen for casen. Studiet inkluderede 117 cases og 117 kontroller. Information om kighostevaccination under graviditet blev indhentet for spædbørnernes mødre, og kighostevaccination under graviditet foregik med en 3-komponent acellulær vaccine. Der blev rapporteret på kighostetilfælde og kighosterelateret indlæggelse.

Studiet af Fernandes et al. fra Brasilien fra 2019 er et case-kontrolstudie [55]. Studiet inkluderede spædbørn under 8 uger med kighoste (cases), og for hver case blev der på baggrund af fødselsattester rekrutteret fire til seks spædbørn som kontroller, som var bosat i samme by som casen, og som var født indenfor en måned før til en måned efter fødselsdatoen for casen. Studiet inkluderede 42 cases og 249 kontroller. Information om kighostevaccination under graviditet blev indhentet for spædbørnernes mødre, og mødrene blev betragtet som værende kighostevaccineret under graviditet, hvis de var vaccineret med Tdap minimum 21 dage før fødslen. Der blev rapporteret på kighostetilfælde.

Studiet af Dabrera et al. fra England og Wales fra 2015 er et case-kontrolstudie [54]. Studiet inkluderede spædbørn under 8 uger med kighoste (cases), og for hver case blev den praktiserende læge spurgt om at identificere to spædbørn fra samme praksis. Studiet inkluderede

<sup>9</sup> I studiet af Saul et al. fra 2018 undersøges kighosterelaterede indlæggelser hos spædbørn under 6 måneder.

58 cases og 55 kontroller, og information om kighostevaccination under graviditet blev indhentet for spædbørnernes mødre. Det er i studiet ikke oplyst hvilken specifik kighostevaccine, der blev benyttet, men det er i artiklen anført, at the Department of Health oktober 2012 har anbefalet gravide at blive vaccineret med en acellulær kighostevaccine mellem graviditetsuge 28 og 38. Der blev rapporteret på kighostetilfælde.

Studiet af Bellido-Blasco et al. fra Spanien fra 2017 er et case-kontrolstudie [53]. Studiet inkluderede spædbørn under 3 måneder med kighoste (cases), og for hver case blev der udvalgt tre kontroller med en aldersforskel på mindre end 15 dage. Studiet inkluderede 22 cases og 66 kontroller, og information om kighostevaccination under graviditet blev indhentet for spædbørnernes mødre. Det er i studiet ikke oplyst hvilken specifik kighostevaccine, der blev benyttet, men det er i artiklen anført, at Valencian Community's General Directorate of Public Health siden januar 2015 har anbefalet gravide at blive vaccineret med Tdap mellem graviditetsuge 27 og 36. Der blev rapporteret på kighostetilfælde.

Studiet af Baxter et al. fra USA fra 2017 er et retrospektivt kohortestudie, der inkluderede 148.981 spædbørn, hvoraf mødre til 68.168 spædbørn (45,8 %) var kighostevaccineret med Tdap under graviditet mindst 8 dage før fødslen [52]. Der blev rapporteret på kighostetilfælde i gruppen med eller uden Tdap-vaccination under graviditet.

Studiet af Winter et al. fra USA fra 2017 er retrospektivt kohortestudie, der inkluderede 74.504 mødre; 42.941 var kighostevaccineret under graviditeten med Tdap (58 %), mens 31.563 var kighostevaccineret med Tdap efter fødslen (42 %) [58]. Der blev rapporteret på kighostetilfælde blandt spædbørn, der var født af mødre, der var kighostevaccineret under graviditeten, og blandt spædbørn, der var født af mødre, der var kighostevaccineret efter fødslen.

Studiet af Winter et al. fra USA fra 2017 inkluderede 420 spædbørn under 63 dage med kighoste, og kighostevaccination under graviditet foregik med Tdap [59]. Der blev rapporteret på indlæggelse blandt spædbørn, der var født af mødre, som var eller ikke var kighostevaccineret under graviditeten.

Studiet af Amirthalingam et al. fra England fra 2016 inkluderede 243 spædbørn under 3 måneder med kighoste [60]. Kighostevaccination under graviditet foregik med dT5aP-IPV eller dT3aP-IPV<sup>10</sup>. Der blev rapporteret på spædbarnsdød grundet kighoste.

### Resultater vedrørende effekt

Samlet viser data, at kighostevaccination under graviditet er associeret med dels en lavere forekomst af kighostetilfælde blandt spædbørn med en RR på 0,34 (CI 95 %: 0,25-0,48), dels en lavere forekomst af kighosterelaterede indlæggelser hos spædbarnet med en OR på 0,25 (CI 95 %: 0,14-0,42). Estimatet vedrørende kighostetilfælde baserer sig på syv observationelle

<sup>10</sup> dT5aP-IPV eller dT3aP-IPV står for vacciner mod difteri (strubehoste), tetanus (stivkrampe), kighoste og polio (børnelammelse).

studier, og estimatet vedrørende kighosterelateret indlæggelse baserer sig på to observationelle studier. Estimatene for disse to outcomes er behæftet med usikkerhed grundet risiko for confounding.

Data fra det observationelle studie, der undersøgte forekomsten af spædbarnsdød grundet kighoste, baserer sig på 243 personer og viste ikke tegn på, at kighostevaccination under graviditet har effekt på forekomsten af spædbarnsdød (RR på 0,59, CI 95 %: 0,08-4,50). Estimatet er dog behæftet med usikkerhed grundet alvorlig upræcist effekttestimat.

### Sikkerhed

For at belyse sikkerheden ved kighostevaccination af gravide vil følgende outcomes blive gennemgået i nedenstående afsnit: lette lokale/systemiske bivirkninger og alvorlige hændelser, dødfødsel, maternel og neonatal dødsfald; spontan abort; for tidlig fødsel; medfødte anomalier hos barnet samt chorioamnionitis. I gennemgangen er chorioamnionitis beskrevet i et særskilt afsnit.

#### Beskrivelse af studier vedrørende sikkerhed

Otte randomiserede studier og to observationelle studier har undersøgt sikkerheden ved kighostevaccination af gravide.

Studiet af Hoang et al. er et randomiseret kontrolleret forsøg fra Vietnam fra 2016, hvor 52 gravide kvinder blev kighostevaccineret med en Tdap-vaccine og 51 gravide kvinder blev vaccineret med en vaccine kun indeholdende stivkrampe mellem 19. og 35. graviditetsuge [40]. Der blev rapporteret på lette lokale/systemiske bivirkninger i forbindelse med vaccination, alvorlige hændelser hos moderen, medfødte anomalier, for tidlig fødsel og dødfødsel.

Studiet af Munoz et al. er et randomiseret kontrolleret forsøg fra USA, som er udført fra 2008 til 2012, hvor 48 gravide kvinder i alderen 18 til 45 år blev kighostevaccineret med Tdap (n = 33) eller fik placebo-injektion med saltvand (n = 15) ved 30 til 32 ugers graviditet [41]. De kvinder, der fik Tdap-vaccine under graviditeten, fik placebo efter fødslen, og de kvinder, der fik placebo under graviditeten, fik Tdap-vaccine efter fødslen. Der blev rapporteret på lette lokale/systemiske bivirkninger i forbindelse med vaccination, alvorlige hændelser hos moderen og barnet, medfødte anomalier og for tidlig fødsel.

Studiet af Perez et al. er et dobbeltblindet, parallelt gruppekontrolleret klinisk forsøg fra Mexico fra 2016, hvor 171 gravide deltagere blev inkluderet [43]. Heraf blev 90 kighostevaccineret med Tdap og 81 fik placebo-injektion med saltvand. Der blev rapporteret på lette lokale/systemiske bivirkninger hos moderen.

Studiet af Halperin et al. er et randomiseret, observatørblindet, multicenter studie fra Canada fra 2018, hvor 135 kvinder blev kighostevaccineret med Tdap, og 138 kvinder blev vaccineret



med Td<sup>11</sup> (en vaccine kun indeholdende stivkrampe og difteri) i tredje trimester [39]. Der blev rapporteret på alvorlige hændelser hos moderen og barnet og for tidlig fødsel.

Studiet af Sompagdee et al. er et randomiseret klinisk forsøg fra Thailand fra 2020, hvor 129 gravide kvinder blev inkluderet [45]. Alle kvinderne fik målt kighosteantistoffer ved første graviditetskontrol. Alle de kvinder, som ikke fik påvist antistoffer mod kighoste, blev kighostevaccineret med Tdap (n=86) og de kvinder, som fik påvist antistoffer mod kighoste, blev randomiseret til enten at blive kighostevaccineret med Tdap (n = 21) eller vaccineret med Td (n = 21). Der blev rapporteret på alvorlige hændelser hos moderen, spontan abort, for tidlig fødsel, dødfødsel, neonatal død og medfødte anomalier.

Studiet af Perrett et al. er et open-label, multi-nationalt studie fra Australien, Canada, Tjekkiet, Finland, Italien og Spanien fra 2020, hvor 687 gravide kvinder blev randomiseret til enten at blive kighostevaccineret med Tdap (n=341) eller få placebo-injektion med saltvand (n=346) i 27.-36. graviditetsuge [42]. Der skete et cross-over efter fødslen, så kvinderne der blev kighostevaccineret med Tdap under graviditeten fik placebo-injektion efter fødslen, og de kvinder der fik placebo under graviditeten fik Tdap efter graviditeten. Der blev rapporteret på maternel død, alvorlige hændelser hos barnet, for tidlig fødsel, dødfødsel, neonatal død, medfødte anomalier og chorioamnionitis.

Studiet af Barug et al. er et open-label, parallelt, randomiseret forsøg fra Holland fra 2019, hvor 58 gravide i alderen 18-40 år blev kighostevaccineret med Tdap ved 30-32 graviditetsuge, og 60 gravide i samme aldersgruppe blev kighostevaccineret med Tdap inden for 48 timer efter fødslen [44]. Der blev rapporteret på alvorlige hændelser hos barnet.

Studiet af Hall et al. er et retrospektivt observationelt studie fra USA fra 2020, hvor 145.883 graviditeter fra 2006-2014 blev identificeret i registre med henblik på at vurdere sikkerheden ved kighostevaccination givet i form af Tdap enten i 0.-13. graviditetsuge eller 27.-36. graviditetsuge [66]. Blandt de identificerede kvinder havde 1.272 fået en kighostevaccination i 0.-13. graviditetsuge og 131.450 var uvaccineret. Der blev rapporteret på spontan abort (defineret som abort før fulde 22. graviditetsuge).

Studiet fra Sancovski et al. er et retrospektivt observationelt studie fra Brasilien fra 2019, der undersøgte, om der var en association mellem kighostevaccination under graviditeten og uønskede hændelser. Via journaler identificeredes 1.199 gravide kvinder, der var blevet kighostevaccineret med Tdap mellem graviditetsuge 27-39, og 1.259 gravide der ikke var blevet vaccineret under graviditeten [67]. Der blev rapporteret på maternel dødsfald.

Studiet fra Griffin et al. er et retrospektivt observationelt kohortestudie fra New Zealand fra 2018, der undersøgte, om der var en association mellem kighostevaccination under graviditeten og uønskede hændelser [48]. I alt blev 68.550 gravide kvinder identificeret via administrative registre, og blandt disse var 8.178 (11,9 %) blevet kighostevaccineret med Tdap under

<sup>11</sup> Td står for en vaccine indeholdende tetanus (stivkrampe) og difteri (strubehoste)

graviditeten (95 % af disse blev vaccineret mellem graviditetsuge 28-38). Der blev rapporteret på maternel dødsfald.

#### Resultater vedrørende sikkerhed

##### *Lette lokale/systemiske bivirkninger*

Samlet viser data vedrørende lette lokale/systemiske bivirkninger hos den gravide på baggrund af 322 deltagere fra tre randomiserede studier, at kighostevaccination ikke påvirker risikoen for lette/systemiske bivirkninger (RR 1,3 (CI 95 %: 0,86-1,98) sammenlignet med den vaccine eller placebo, der er givet i kontrolgruppen. Resultatet er dog behæftet med usikkerhed grundet betydelige inkonsistente resultater fra studierne.

##### *Alvorlige hændelser*

Samlet viser data fra 455 gravide kvinder i fire randomiserede studier, og 1.125 børn i fire randomiserede studier, at kighostevaccination ikke påvirker risikoen for alvorlige hændelser hos den gravide (RR 1,44 (CI 95 %: 0,44-4,71) eller barnet (0,68 (95 % CI: 0,37-1,24)). Resultaterne er dog behæftet med usikkerhed grundet betydelige inkonsistente resultater i studierne og brede konfidensintervaller.

##### *Maternel dødsfald, dødfødsel og spædbarns død*

Samlet viser data fra randomiserede studier ikke tegn på øget risiko for maternel dødsfald (data fra 687 deltagere i et studie, hvor der ikke forekom dødsfald), dødfødsel (data fra 832 deltagere i tre studier, hvor der kun blev observeret 1 dødsfald i en af kontrolgrupperne) og spædbarnsdød (data fra 729 deltagere i to studier, hvor der ikke forekom dødsfald) ved kighostevaccination af den gravide. Resultaterne er dog behæftet med usikkerhed grundet lille antal outcomes i studierne.

Derudover viser resultater fra 71.008 gravide kvinder i to observationelle studier heller ikke tegn på øget risiko for maternal dødsfald efter kighostevaccination i graviditeten (der blev observeret 1 dødsfald i en af kontrolgrupperne). Resultaterne er dog behæftet med usikkerhed grundet lille antal outcomes i studierne.

##### *Spontan abort*

Data fra de 42 personer i det randomiserede forsøg viste ikke tegn på øget risiko for spontan abort blandt kighostevaccinerede kvinder. Studiet er dog for småt til, at der kan konkluderes noget ud fra dette.

Resultaterne på baggrund af ca. 132.000 personer fra et observationelt studie fandt heller ikke tegn på, at kighostevaccination givet i graviditetsuge 0-13 er associeret med spontan abort i graviditetsuge 0-22 (RR på 1,05 (CI 95 %: 0,93-1,18)). Resultaterne er dog behæftet med usikkerhed grundet det observationelle design, hvor der som udgangspunkt er potentielle konfoundere.

### *For tidlig fødsel*

Samlet viser data fra 1.141 personer i fem randomiserede studier ikke tegn på, at kighostevaccination påvirker forekomsten af for tidlig fødsel (RR på 1,31 (CI 95 %: 0,64-2,69)). Resultatet er dog behæftet med usikkerhed grundet det brede konfidensinterval.

### *Medfødte anomalier hos barnet*

Samlet viser data fra 866 personer i fem randomiserede studier ikke tegn på, at kighostevaccination påvirker forekomsten af medfødte anomalier hos barnet (RR på 0,77 (CI 95 %: 0,32-1,87)). Resultatet er dog behæftet med usikkerhed grundet det brede konfidensinterval.

### Beskrivelse af studier vedrørende chorioamnionitis

Ni studier (et randomiseret klinisk forsøg og otte observationelle studier) har undersøgt forekomsten af chorioamnionitis.

Studiet af Perrett et al. fra Canada fra 2020 er et randomiseret studie, som er beskrevet tidligere [42]. Der blev rapporteret på forekomsten af chorioamnionitis. Chorioamnionitis var ikke et præspecificeret udfald i studiet, og oplysninger om tilstanden blev indhentet via selvrapportering.

Studiet af Fakhraei et al. fra Canada fra 2021 er et populationsbaseret kohortestudie [63]. Studiet inkluderede 615.213 spædbørn, hvoraf 11.519 spædbørn var født af mødre, der var kighostevaccineret med Tdap under graviditeten. Kighostevaccination under graviditet blev klassificeret som vaccination mellem 14 dage efter sidste menstruation til 1 dag før fødslen. Der blev rapporteret på chorioamnionitis blandt vaccinerede og ikke-vaccinerede mødre.

Studiet af DeSilva et al. fra USA fra 2017 er et retrospektivt kohortestudie [47]. Studiet inkluderede 197.564 gravide, hvoraf 45.008 (22,8 %) var kighostevaccineret med Tdap under graviditeten fra minimum 8 dage efter sidste menstruation til 8 dage før fødslen. Der blev rapporteret på chorioamnionitis blandt kvinder, der blev vs. ikke blev kighostevaccineret under graviditeten.

Studiet af Berenson et al. fra USA fra 2016 inkluderede 1.759 gravide, hvoraf 1.109 (63 %) var kighostevaccineret med Tdap under graviditeten [46]. Der blev rapporteret på chorioamnionitis blandt kvinder, der blev vs. ikke blev kighostevaccineret under graviditet.

Studiet af Tseng et al. fra USA fra 2022 er et kohortestudie, der inkluderede 33.212 gravide, hvoraf 16.606 gravide, som blev kighostevaccineret med Tdap fra 27. graviditetsuge, blev matchet med 16.606 gravide, der ikke var vaccineret med Tdap i løbet af graviditeten [64]. Der blev rapporteret på intrauterin infektion blandt kvinder, der blev vs. ikke blev kighostevaccineret under graviditet.

Studiet af Morgan et al. fra USA fra 2015 er et retrospektivt kohortestudie, der inkluderede 7.378 kvinder, hvoraf 7.152 (97 %) blev kighostevaccineret med Tdap i eller efter 32. graviditetsuge [51]. Der blev rapporteret på chorioamnionitis blandt kvinder, der blev vs. ikke blev kighostevaccineret under graviditet.

Studiet af Mohammed et al. fra Australien fra 2021 er et prospektivt kohortestudie, der inkluderede 1.272 gravide, hvoraf 1.019 (80,1 %) blev kighostevaccineret med dTpa under graviditeten [50]. Det blev i studiet anført, at kighostevaccination blev anbefalet at blive administreret mellem 28. og 32. graviditetsuge. Der blev rapporteret på chorioamnionitis eller/og funisitis (inflammation i navlestrengen) blandt kvinder, der blev vs. ikke blev kighostevaccineret under graviditet.

Studiet af Layton et al. fra USA fra 2017 inkluderede 1.079.034 kvinder, hvoraf 148.817 (13,8 %) var kighostevaccineret med Tdap under graviditeten [49]. Der blev rapporteret på chorioamnionitis blandt kvinder, der blev vs. ikke blev kighostevaccineret under graviditet.

Studiet af Griffin et al. fra New Zealand fra 2018 er beskrevet ovenfor [48]. Der blev rapporteret på chorioamnionitis [48].

#### Resultater vedrørende chorioamnionitis

Data fra 687 deltagere i det randomiserede forsøg viste ikke tegn på, at kighostevaccination under graviditet øger risikoen for chorioamnionitis (RR på 0,2 (CI 95 %: 0,01-4,21)). Resultatet er dog behæftet med usikkerhed på grund af yderst upræcist estimat.

Samlet viser data fra ca. 2 mio. personer i de otte observationelle studier, at kighostevaccination er associeret med en øget forekomst af chorioamnionitis (RR på 1,3 (CI 95 %: 1,19-1,41)). Resultaterne er dog behæftet med usikkerhed på grund af alvorlig risiko for bias.

Chorioamnionitis er en betændelse i hinderne, der omgiver fosteret, og skyldes ofte en opadstigende bakteriel infektion. Diagnosen kan blandt andet stilles klinisk, og kliniske tegn på chorioamnionitis er feber hos den gravide, hurtig hjerteaktion hos den gravide/fosteret, ømhed af livmoderen og purulent/ildelugtende fostervand [68]. Tilstanden kan medføre alvorlige komplikationer, såsom fx blodforgiftning og for tidlig fødsel [68].

Kighostevaccinerne er inaktiverede acellulære vacciner, der indeholder inaktiverede kighostantigener, og der er ikke en oplagt biologisk plausibel forklaring på, at vaccination skulle øge risikoen for en bakteriel infektion i fosterhinderne. Den øgede forekomst af observeret chorioamnionitis i observationelle studier kan være et resultat af fejlkilder, fx at forbigående temperaturstigning i forbindelse med vaccination, der kan give anledning til undersøgelse på mistanke om chorioamnionitis.

Sundhedsmyndigheden i Sverige har for nyligt indført kighostevaccination til gravide [29]. I anbefalingen derfra fra 2022 nævnes det, at der i visse studier er beskrevet en øget risiko for chorioamnionitis, men at der ikke er fundet en øget incidens af kliniske konsekvenser ved chorioamnionitis, fx for tidlig fødsel [29]. Ligeledes er der i en rapport fra Norge fra 2019 vedrørende kighostevaccination af gravide beskrevet, at der i nogle studier er fundet en lille øget

risiko for chorioamnionitis, men at der ikke er fundet en samtidig øgning i fx for tidlig fødsel eller infektioner hos spædbarnet, hvilket ville være at forvente ved en øget forekomst af reel chorioamnionitis [69].

Endvidere er der i det amerikanske lægemiddelagenturs (FDA) vurdering af Boostrix beskrevet, at kun ét af de observationelle studier fandt en association med intrauterin infektion (herunder blandt andet chorioamnionitis), og at denne forøgelse var samstemmende med en stigning i denne diagnose mellem perioderne, der blev sammenlignet.

For vaccinen Repevax er chorioamnionitis anført som *important potential risk* i det risikostyringsprogram (risk management plan (RMP)), som indehaveren af markedsføringstilladelsen får godkendt af lægemiddelfmyndighederne [70]. I RMPen beskrives de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som indehaveren er forpligtet til at udføre. Det fremgår af RMPen for Repevax, at chorioamnionitis ikke er anført som en bivirkning i produktresuméet, da der ikke er evidens for en kausal sammenhæng mellem vaccination og chorioamnionitis, men at chorioamnionitis skal følges i den almindelige lægemiddelovervågning med opfølgende spørgeskemaer til indberettede tilfælde og regelmæssige litteratursøgninger.

Chorioamnionitis er ikke anført som *important risk* i den gældende RMP for Boostrix. Denne RMP er dog dateret oktober 2018 og således ikke opdateret i forhold til indikationen passiv beskyttelse mod kighoste hos spædbørn ved immunisering via moderen under graviditeten der blev tilføjet i 2020 [71].

#### **Antistofrespons hos den gravide og barnet efter vaccination**

De nedenfor nævnte studier har i varierende omfang målt antistofresponsen på kighostevaccination ved de antigenspecifikke antistoffer for pertussistoksin, filamentøs hæmagglutinin, pertactin og fimbriae. I de samlede resultater fra studierne, er det kun effektestimatoren for antistofresponsen for pertussistoksin, der er beregnet.

I alle nedenstående studier er mødrene vaccineret med en inaktiveret acellulær kighostevaccine, der også indeholder tetanus- og difteriantigener. Se Bilag 8 for en oversigt over interventionen i henholdsvis interventions- og kontrolgruppen i studierne.

#### Beskrivelse af studier vedrørende antistofrespons

Seks randomiserede studier har undersøgt antistofrespons hos den gravide og barnet før og efter barnets kighostevaccination.

Studiet af Munoz et al. er beskrevet tidligere vedrørende studiets design [41]. Kighosteantistoffer blev målt hos de gravide kvinder før og 4 uger efter kighostevaccination eller placebo-

injektion, ved fødslen og 2 måneder efter fødslen samt hos spædbørn ved fødslen, ved 2-måneders alderen og efter den tredje og fjerde kighostevaccination med DTaP<sup>12</sup>.

Studiet af Hoang et al. er beskrevet tidligere vedrørende studiets design [40]. Kighosteantistoffer blev målt hos moderen 1 måned efter vaccination og ved fødslen, og hos spædbørnene ved fødslen fra navlestrengsblod samt før og efter barnets egen kighostevaccinationsserie ved 2-, 3-, og 4-måneders alderen.

Studiet af Barug et al. er beskrevet tidligere vedrørende studiets design [44]. Kighosteantistoffer blev målt hos moderen ved fødslen, 6 måneder og 1 år efter fødslen. Hos barnet blev antistoffer målt ved fødslen og ved 2-, 3-, 6-, 11- og 12-måneders alderen.

Studiet af Halperin et al. er beskrevet tidligere vedrørende studiets design [39]. Kighosteantistoffer blev målt ved fødslen, ved 2, 4 og 6 måneder og ved booster-vaccination ved 12-måneders alderen.

Studiet af Perrett et al. er beskrevet tidligere vedrørende studiets design [42]. Kighosteantistoffer blev målt ved fødslen og før barnets første kighostevaccination samt efter alle barnets kighostevaccinationer var givet.

Studiet af Perez et al. er beskrevet tidligere vedrørende studiets design [43]. Barnets kighosteantistoffer blev målt ved 2-måneders alderen samt efter primærvaccinationerne ved 2-, 4- og 6-måneders alderen.

#### Resultater vedrørende antistofrespons

Samlet viser data fra 255 deltagere i tre randomiserede studier, at kighostevaccination i graviditetsuge 19-35 øger antistofresponsen for pertussistoksin hos den gravide.

Samlet viser data fra 736 børn i seks randomiserede studier, at kighostevaccination af den gravide øger antistofresponsen for pertussistoksin i navlestrengen ved fødslen, og data fra 1.145 børn viser, at kighostevaccination af den gravide øger antistofresponsen for pertussistoksin hos barnet 1 måned inden den første kighostevaccination.

Samlet viser data fra 1.170 børn i seks randomiserede studier, at kighostevaccination af den gravide nedsætter antistofresponsen for pertussistoksin hos barnet efter primær kighostevaccination af barnet. Dette lavere antistofrespons efter primærvaccination af barnet kaldes blunting.

<sup>12</sup> DTaP står for en vaccine indeholdende difteri (strubehoste), tetanus (stivkrampe) og acellulær-pertussis (kighoste)

### Kliniske effekt af blunting

Eftersom det ikke er muligt at lave metaanalyser grundet heterogenitet blandt primærstudierne, der undersøger den kliniske effekt af blunting, gennemgås effekten ud fra de reviews, hvor blunting er beskrevet narrativt

Reviewet af Switzer et al. [72] inkluderer tre studier, der undersøgte den kliniske effekt af blunting [52, 60, 73]. I to af studierne [52, 60] angives det, at der til trods for et lavere immunrespons hos børn af vaccinerede mødre, så forbliver der er et målbart positivt immunrespons hos børnene, efter de har modtaget deres primærvaccination, hvilket indikerer, at der ikke er nogen klinisk negativ effekt af vaccination af den gravide. I det tredje studie [73] følges 408 børn af vaccinerede mødre fra New Zealand. Hos disse børn var der over en 12-måneders periode ingen tilfælde af kighoste, og dette til trods for, at ni af børnene havde været i kontakt med bekræftede tilfælde af kighoste, og at der var en høj forekomst af kighoste i samfundet.

Reviewet af Campbell et al. [74] konkluderede på baggrund af samme studier [52, 60] som reviewet af Switzer et al. [72], at der ikke er fundet klinisk evidens for en øget risiko for klinisk sygdom blandt børn af vaccinerede mødre inden for en periode på 12 måneder. Campbell et al. nævner desuden på baggrund af fire studier [41, 75-77], at den blunting, der observeres, formentlig kun er kortvarig og ikke ser ud til at kompromittere den langvarige beskyttelse af en efterfølgende vaccination af børn af vaccinerede mødre.

Den europæiske lægemiddelmyndighed (EMA) har i september 2020 offentliggjort en rapport, der også vurderer betydningen af de lavere målte koncentrationer af antistoffer mod kighosteantigener efter primærvaccination og efter booster-vaccination, som observeret hos spædbørn og småbørn født af mødre vaccineret mod kighoste under graviditeten [78]. Rapporten konkluderer, at der trods lavere antistofkoncentrationer ses effektiv *priming* af immunsystemet, og at epidemiologiske data indikerer, at der ikke er klinisk relevans af de lavere målte koncentrationer af antistoffer.

## 5. Organisation

I Danmark er der en fødselsrate på ca. 60.000 årligt, og der er således ca. 60.000 gravide, der årligt er i målgruppen for vaccination mod kighoste. Det anbefales, at gravide bliver vaccineret ved hver ny graviditet.

I forbindelse med det midlertidige vaccinationstilbud mod kighoste til gravide er vaccinationen blevet tilbudt i andet eller tredje trimester hos praktiserende læge i forbindelse med anden eller tredje graviditetsundersøgelse i henholdsvis uge 25 eller uge 32.

Der er flere muligheder for organisering af et vaccinationstilbud mod kighoste til gravide, fx hos jordemoderen, hvor den gravide følges under hele graviditeten, og/eller i de regionale vaccinationscentre, som blev etableret under covid-19, og sidenhen i sæson 2022/23 er blevet benyttet til både vaccination mod covid-19, influenza og pneumokoksygdom.

Hvis et permanent vaccinationsprogram planlægges, er det væsentligt at gøre sig overvejelser om at skabe et tilgængeligt tilbud, der kan understøtte en høj vaccinationstilslutning.



## 6. Borger/patientperspektiv

Et vaccinationsprogram mod kighoste til gravide vil have betydning for de gravide kvinder i Danmark. For at bidrage til et alsidigt beslutningsgrundlag er det derfor vigtigt at belyse gravidens holdning til vaccination og om muligt deres specifikke holdning til vaccination mod kighoste. Derudover er det vigtigt at belyse de etiske spørgsmål, som rejser sig i forhold til vaccination af gravide mod kighoste.

### 6.1. Gravidens accept af vaccinationstilbuddet og erfaringer fra det aktuelle tilbud om kighostevaccination af gravide

Tilslutningen til det midlertidige vaccinationsprogram mod kighoste til gravide har siden november 2019 og indtil udgangen af 2021 i gennemsnit været på knap 50 %. Den højeste tilslutning var under kighosteepidemien i november og december 2019, da det midlertidige vaccinationsprogram blev indført. Til sammenligning har omkring 27 % af gravide i slutningen af januar 2023 taget imod tilbuddet om influenzavaccination og 13 % til tilbuddet om covid-19 booster-vaccination i sæson 2022/23.

Der er ikke foretaget en selvstændig analyse blandt gravide om deres holdning til kighostevaccination, men i en målgruppeanalyse foretaget for Sundhedsstyrelsen i forbindelse med udarbejdelsen af MTV af influenzavaccination fra 2021 [12], fandt man, at influenzavaccination blandt gravide opfattes som mindre vigtigt end kighostevaccination, som mange af de interviewede kendte og ville tage imod, hvilket også afspejles i den højere tilslutning til kighostevaccination i forhold til influenzavaccination jf. ovenstående tilslutningsdata.

Analysen pegede på, at gravide generelt set har en høj villighed til at blive vaccineret under graviditeten, hvis vaccinationen kan beskytte barnet, hvilket muligvis kan forklare forskellen i tilslutningen til de to vaccinationsprogrammer. Hvor det er kommunikeret, at influenzavaccination primært gives for at beskytte den gravide – og mange gravide føler sig sandsynligvis ikke i øget risiko ved influenzasygdom – er formålet med kighostevaccination at beskytte det nyfødte spædbarn.

Analysen fandt også, at de gravide kun i lille grad er bekymrede for bivirkninger ved influenzavaccination, eller at vaccinationen kan påvirke barnet negativt, hvilket man kan formode også gælder for kighostevaccination. Dog kan resultaterne om bekymringer for bivirkninger ved influenzavaccination ikke overføres eksplicit til kighostevaccination, da vaccinerne har forskellige virkningsmekanismer i forhold til den enkelte sygdom, og der er eller kan være en forskel i bivirkninger imellem vacciner, da kighostevaccination netop har en effekt på barnets immunsystem. De gravide inkluderet i analysen udtrykte generelt tillid til Sundhedsstyrelsens anbefalinger.

## 6.2. Etik

En række etiske overvejelser er relevante at inddrage i vurderinger ved overvejelser om indførelse af vaccinationsprogrammer. Desuden er der særlige forhold, der gør sig gældende ved vaccination af gravide med det formål at beskytte barnet. I nedenstående afsnit identificeres og diskuteres en række etiske problemstillinger, som kan opstå i relation til et vaccinationsprogram mod kighoste til gravide.

### 6.2.1. Alvorlighed

Et centralt etisk hensyn er, at vaccinen retter sig mod en sygdom eller tilstand, som er tilstrækkelig hyppig og alvorlig hos ikke-vaccinerede, og at vaccinen har en dokumenteret effekt på den relevante sygdom og desuden en lav risiko for bivirkninger.

I dette tilfælde gives vaccinen til moderen for at beskytte hendes barn. Også her kræves det, at risikoen for bivirkninger hos den vaccinerede vurderes som meget lille i forhold til den gevinst, som barnet vil kunne opnå i form af mindsket risiko for alvorlig sygdom. Sygdommen er ikke alvorlig for moderen, men kan være meget alvorlig for spædbarnet. Desuden er det sikkert for moderen at blive vaccineret, da risikoen for bivirkninger er lav. Moderen har desuden selv en medicinsk fordel ved vaccinationen, da gravide kvinder må forventes at være i øget risiko for at blive udsat for smitte med kighoste. Desuden er det typisk en væsentlig fordel for moderen, at hendes barn ikke bliver sygt med kighoste, og særligt i de første leve-måneder, hvor det i de fleste tilfælde vil kræve en indlæggelse, hvis spædbarnet bliver syg med kighoste.

### 6.2.2. Negative utilsigtede effekter som følge af programmet

I forbindelse med vaccinationsprogrammer til overvejende raske personer bør man også overveje risikoen for negative utilsigtede effekter i form af fx sygeliggørelse, bekymringsskabelse og ansvarliggørelse hos den gravide samt påvirkning af tilslutningen til andre vaccinationsprogrammer som følge af dette vaccinationsprogram.

Ved sygeliggørelse forstås det, at raske gravide kvinder i øget grad opfatter sig som syge eller tilskyndes til at opfatte sig som syge som følge af vaccinationsprogrammet. Som noget lidt beslægtet kan man overveje, om vaccinationsprogrammet fører til øget ikke-berettiget bekymringsskabelse for sygdommen, som er det forhold, at individer bliver mere bekymrede, end hvad der er rimeligt, for at de selv eller deres børn får en given alvorlig sygdom. I Danmark har Sundhedsstyrelsen anbefalet flere forskellige vaccinationer til gravide, herunder både vaccination mod influenza, covid-19 samt kighoste, hvorfor introduktionen af kighostevaccination af gravide ikke forventes at gøre en forskel for sygeliggørelse af gravide. Der bør være særlig opmærksomhed på, at gravide forståeligt nok kan være bekymrede for, hvordan en vaccination kan påvirke graviditeten, fødslen, amningen og barnet.

Endelig kan man overveje, om vaccinationsprogrammet kunne vække modvilje eller skepsis og måske føre til, at tilslutningen til andre vaccinationsprogrammer påvirkes negativt. Tilslutningen til det midlertidige vaccinationsprogram mod kighoste til gravide indikerer dog, at der ikke på det foreliggende grundlag er noget der tyder på, at der vil opstå modvilje og skepsis, eller at det vil påvirke accept af de øvrige vaccinationstilbud. Desuden har man i Danmark en vis erfaring med vaccination af gravide, herunder både mod kighoste, influenza og covid-

19, og vi ved, at gravide generelt set har en villighed til at blive vaccineret under graviditeten, hvis vaccinen kan beskytte barnet.

### 6.2.3. Retfærdighed og ulighed

Endelig bør det overvejes, om vaccinationsprogrammet er foreneligt med et overordnet retfærdighedshensyn, herunder et hensyn til at mindske ulighed i sundhed. Et retfærdighedshensyn tilsiger først og fremmest, at sundhedsvæsenets ressourcer bruges på en omkostningseffektiv måde til at forhindre eller afhjælpe alvorlig sygdom. Hensynet til ulighed i sundhed tilsiger, at vaccinationsindsatsen tilrettelægges således, at et tilbud om vaccination også i praksis er tilgængeligt for kvinder i særligt udsatte grupper.

Set i lyset af, at der siden 2019 har været et midlertidigt vaccinationstilbud mod kighoste til gravide, bør det også fra en etisk vinkel overvejes, om fremtidige gravide "fratages" et tilbud, som andre gravide tidligere har haft – også på tidspunkter, hvor der ikke var en aktuel kighosteepidemi. Det bør ligeledes overvejes, om et fravær af et vaccinationstilbud mod kighoste til gravide kan bevirke, at gravide med tilstrækkelige økonomiske midler selv opsøger og betaler for vaccination, hvilket ikke nødvendigvis er en mulighed for mindre ressourcestærke gravide, som også kunne ønske sig vaccination.

## 7. Sundhedsøkonomi

Formålet med dette kapitel er at belyse de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved at indføre et permanent vaccinationsprogram mod kighoste til gravide som supplement til vaccinationsindsatsen mod kighoste i børnevaccinationsprogrammet. Dette kapitel beskriver en ny dansk analyse af de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved indførelse af programmet.

### 7.1. Baggrund

I 2017 udførte VIVE på vegne af Sundhedsstyrelsen en sundhedsøkonomisk analyse af omkostningseffektiviteten af seks forskellige nye vaccinationsstrategier, der alle havde til hensigt at nedbringe antallet af kighostetilfælde blandt spædbørn i Danmark. Denne analyse fandt, at kighostevaccination af gravide var en af de mest omkostningseffektive interventioner til at forhindre kighostetilfælde blandt spædbørn [2].

Den oprindelige analyse fra 2017 fandt ydermere, at omkostningerne pr. undgået kighostetilfælde ved at vaccinere gravide var 158.226 kr., varierende fra 153.261 kr. til 316.719 kr. på baggrund af følsomhedsanalyser, hvor blandt andet effekt hos spædbarnet, vaccineeffektiviteten og omkostninger ved behandling varierede. I forbindelse med udarbejdelsen af dette faglige grundlag har Sundhedsstyrelsen fundet det relevant at få opdateret den sundhedsøkonomiske analyse fra 2017, så omkostningerne ved programmet kunne opdateres, og så der kunne tages højde for forskellige periodiske forekomster af kighoste, hvilket analysen fra 2017 ikke tog højde for.

### 7.2. Metode

#### 7.2.1. Gennemgang af metoden

Den udførte sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en 1-årig beslutningstræmodel. Modellen sammenligner omkostninger og kighostetilfælde ved indførelsen af vaccination af gravide i tillæg til den mangeårige anvendte strategi, hvor børn tilbydes vaccination mod kighoste i børnevaccinationsprogrammet, når barnet er 3, 5 og 12 måneder samt en booster-vaccination, når barnet er 5 år (kaldet udvidede strategi), med omkostninger og kighostetilfælde ved nuværende strategi, hvor kun børn tilbydes kighostevaccination i børnevaccinationsprogrammet (kaldet nuværende strategi). Analysen angiver resultaterne med en omkostningseffektivitet, der bliver opgjort som pris pr. undgået kighostetilfælde og pris pr. undgået indlæggelse. De to strategier, som sammenlignes i analysen, er:

- **Den nuværende vaccinationsstrategi:** Kighostevaccination tilbydes i børnevaccinationsprogrammet, når barnet fylder 3, 5 og 12 måneder samt en booster-vaccination, når barnet fylder 5 år.

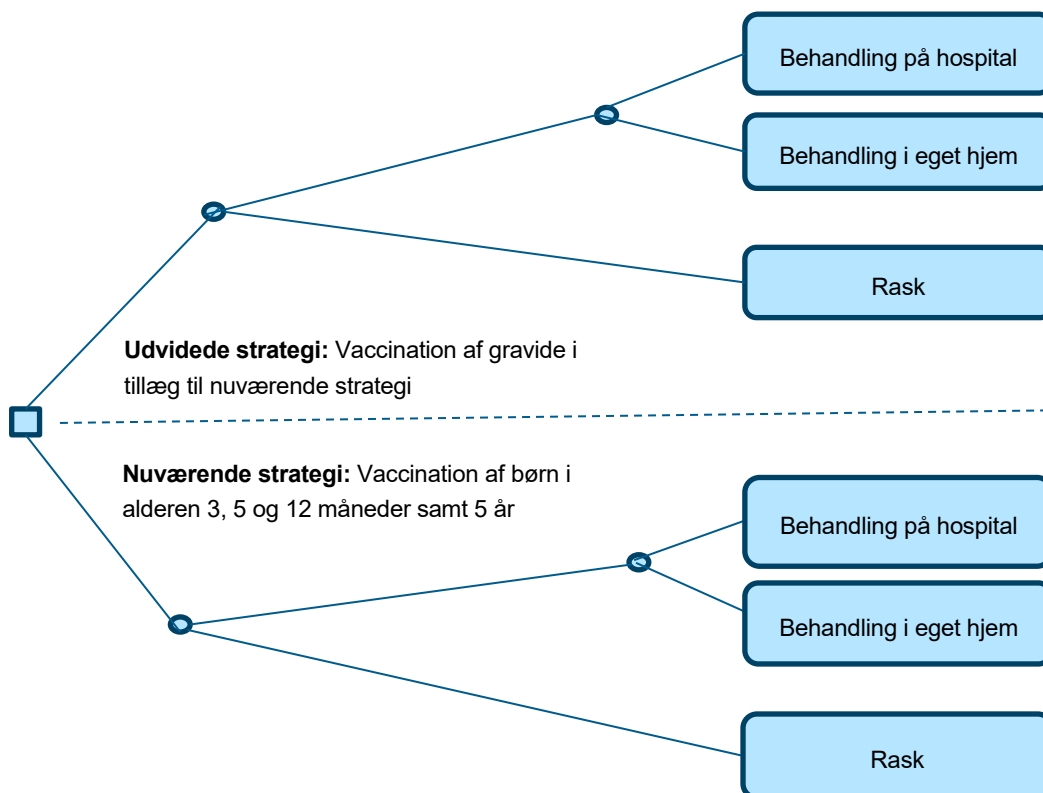
- **Den udvidede vaccinationsstrategi:** Udover tilbuddet om kighostevaccination i børnevaccinationsprogrammet (den nuværende vaccinationsstrategi) tilbydes kighostevaccination også til gravide.

Den 1-årige beslutningstræmodel vurderes at være fyldestgørende, da begge strategier indeholder tre kighostevaccinationer til barnet i løbet af dets første leveår, hvilket medfører, at der ved den nuværende og udvidede strategi forventes samme beskyttende effekt, når barnet bliver 1 år gammelt [2]. Derudover er det særligt spædbørn under 1 år, der er udsatte i forhold til alvorlige forløb og indlæggelse med kighoste, hvorfor der i denne sundhedsøkonomiske analyse alene er fokus på kighostetilfælde blandt spædbørn under 1 år (fremover kaldet spædbørn). Der tages i analysen ikke højde for flokimmunitet spædbørnene imellem.

Analysen sammenligner antallet af spædbørn, der behandles for kighoste på hospitalet, i hjemmet og raske spædbørn under den nuværende vaccinationsstrategi og den udvidede vaccinationsstrategi. Der skelnes mellem behandling i eget hjem og behandling på hospital, og disse definerer sværhedsgraden af sygdomsforløbet. Alle andre spædbørn anses for raske.

Dette er illustreret i nedenstående beslutningstræmodel.

**Figur 10.** Beslutningstræmodel for den nuværende og udvidede vaccinationsstrategi



Beregningerne er baseret på data om smittetilfælde og indlæggelser fra årene 2012 til 2019. Årene 2020 og 2021 er udeladt af analysen, da nedlukningerne i forbindelse med covid-19-epidemien havde stor betydning for antallet af kighostetilfælde blandt spædbørn, og tallene for disse år er derfor ikke anset for at være repræsentative. Tal fra årene før 2012 anses af Statens Serum Institut for at være mindre valide grundet et mindre fokus på kighoste inden epidemien i 2012.

Antallet af kighostetilfælde stammer fra Statens Serum Institut og er baseret på laboratoriepåviste kighostetilfælde, som er påvist ved enten dyrkning, PCR eller serologi. Der må derfor forventes at være et vist mørketal af ikke-diagnosticerede tilfælde, som dog må forventes at være milde tilfælde, hvor der ikke er søgt læge eller ikke fundet anledning til diagnostik. Mørketallet antages derfor at have minimal betydning for resultaterne, hvorfor det ikke er medtaget i analyserne. I resten af kapitlet vil antallet af kighostetilfælde referere til antallet af laboratoriepåviste kighostetilfælde.

Kighostevaccination har som nævnt været midlertidigt tilbudt til gravide siden den 1. november 2019. Eftersom det antages, at langt hovedparten af kvinderne er blevet vaccineret i 32. graviditetsuge, altså ca. 8 uger før forventet termin, medfører det, at langt hovedparten af børn af vaccinerede mødre er født efter den 1. januar 2020. Derfor antages det, at effekten af at vaccinere gravide endnu ikke er indtrådt i 2019, hvorfor dette år kan indgå i analysen og være repræsentativt for forekomst af kighoste uden påvirkning af tilbuddet om vaccination af gravide.

Alle beregninger foretages for tre scenarier: lavforekomst, normalforekomst og epidemi. Derudover beregnes der et gennemsnit for hele årrækken. Antallet af smittede i de tre scenarier er baseret på gennemsnitlige antal smittede pr. år i perioden 2012-2019.

- **Lavforekomst:** Det gennemsnitlige antal smittede i lavforekomst år er baseret på data fra 2013. Her var der 63 kighostesmittede spædbørn.
- **Normalforekomst:** Det gennemsnitlige antal smittede i normalforekomst år er baseret på data fra 2014, 2015, 2017 og 2018. Her var der i gennemsnit 86 smittede spædbørn pr. år.
- **Epidemi:** Det gennemsnitlige antal smittede i epidemi er baseret på data fra 2012, 2016 og 2019, som var epidemiske år. Her var der i gennemsnit 169 smittede spædbørn.

I løbet af hele årrækken var der i gennemsnit 114 smittede spædbørn om året. Kategoriseringen af de forskellige år i de tre forskellige scenarier er kvalificeret af Statens Serum Institut. Det samlede antal smittede, hjemmebehandlede og indlagte spædbørn i de forskellige scenarier fremgår i Tabel 4. Antallet af smittetilfælde angives pr. år. Det kan derfor være udfordrende at kategorisere år i de forskellige scenarier, da kighostesæsoner forløber henover vinteren og dermed et årsskifte. Det har dog kun været muligt at inkludere data pr. år. Da lavforekomst år kun er baseret på et enkelt år (2013), skal disse tal fortolkes med varsomhed, da tallene er meget følsomme for udsving i det enkelte år.

Som beskrevet i kapitel 3 er der ca. 2 ud af 3 af de spædbørn, som har fået påvist kighoste, der bliver indlagt, hvor den laveste andel findes i epidemiske år og den højeste andel i lavforekomst år (Tabel 4). Se tabel A.1 i Bilag 9 for det gennemsnitlige antal smittede, indlagte og hjemmebehandlede fordelt på alder i måneder under de to forskellige vaccinationsstrategier.

**Tabel 4.** Årligt gennemsnitligt antal smittetilfælde fordelt på indlagt og ikke-indlagt<sup>13</sup>

	År	Indlagt	Ikke-indlagt	Antal smittede
Lavforekomst år	2013	44	19	63
Normalforekomst år	2014, 2015, 2017, 2018	63	23	86
Epidemisk år	2012, 2016, 2019	101	68	169
Gennemsnitsår	2012-2019	75	39	114

Antallet af gravide, der bliver tilbudt vaccination mod kighoste årligt, antages at være lig det årlige antal fødsler. Alle beregninger foretages på baggrund af et gennemsnitligt antal fødsler på 58.935 [79], som er det gennemsnitlige årlige antal fødsler (både levendefødte og dødfødte) fra 2012 til 2018. Der er ikke tilgængelige tal for antallet af fødsler i 2019 og frem grundet omlægningen til Landspatientregisteret version 3, og beregningerne er derfor baseret på nyeste tilgængelige tal. Da kighostevaccination i forbindelse med det midlertidige vaccinationsprogram til gravide som udgangspunkt er blevet givet i forbindelse med anden eller tredje graviditetsundersøgelse i henholdsvis uge 25 eller uge 32, antages det derfor, at kvinder, der føder for tidligt, også får tilbudt vaccinen. Se tabel A.2 i Bilag 9 for antallet af fødsler fordelt på årstal.

### 7.2.2. Metodiske opdateringer i forhold til den sundhedsøkonomiske analyse i 2017

Der er i den nye sundhedsøkonomiske analyse fra 2022 foretaget en række metodiske opdateringer i forhold til den sundhedsøkonomiske analyse fra 2017. I opdateringen er omkostningerne ved behandling i hjemmet og på hospital opdateret i forhold til nutidige priser.

I denne opdaterede analyse er der taget hensyn til, at kighoste forekommer i epidemier. Derfor er der taget udgangspunkt i forskellige scenarier af forekomsten af kighostetilfælde blandt spædbørn ud fra det observerede i perioden 2012-2019 (lavforekomst (63 tilfælde/år), normalforekomst (85,5 tilfælde/år) og epidemi (168,7 tilfælde/år). I analysen fra 2017 blev der taget udgangspunkt i gennemsnittet af antallet af kighostetilfælde for aldersgruppen i perioden 2012-2016 (104,8 tilfælde/år).

I den opdaterede analyse er der taget udgangspunkt i den observerede vaccinationstilslutning blandt gravide kvinder i det midlertidige vaccinationsprogram mod kighoste, som varierede afhængigt af den aktuelle smitteudbredelse (lavforekomst/normalforekomst 50 %, epidemi 75

<sup>13</sup> Kilde: Statens Serum Institut

%), hvorimod der i analysen fra 2017 er taget udgangspunkt i en tilslutning på 96 %, svarende til tilslutningen blandt spædbørn til børnevaccinationsprogrammets første vaccination mod kighoste ved 3-måneders alderen.

### 7.2.3. Effektmål

På baggrund af litteraturgennemgangen foretaget af Wolf og Højgaard (2020) [2] antages en vaccinationseffekt på 91 %. Vaccinationstilslutningen blandt gravide er antaget at være 50 % i lav- og normalforekomst år og 75 % i epidemiske år. Dette giver et effektmål for spædbørn på 0 og 2 måneder på henholdsvis 45,5 % ( $91 \% * 50 \%$ ) og 68 % ( $91 \% * 75 \%$ ) for lav/normalforekomst år og epidemiske år. Den gennemsnitlige vaccinationstilslutning på tværs af scenarier beregnes som et vægtet gennemsnit for hele årrækken baseret på observerede lav- og normalforekomst år og år med epidemi. Det giver et gennemsnitligt effektmål for tilslutningen til vaccinationsprogrammet mod kighoste til gravide på 54 %.

Ved vaccination af gravide overføres antistoffer direkte til barnet, hvorfor det antages, at spædbarnet også oplever en effekt af moderens vaccination under graviditeten fra 3 måneder og frem [2]. Ved 3. og 4. måned antages antallet af smittetilfælde at være lig antallet af smittetilfælde ved 5. og 6. måned under den nuværende strategi. 5.-11. måned under den udvidede strategi antages at være lig 12. måned under den nuværende strategi. Tabel 5 illustrerer logikken bag denne antagelse.

**Tabel 5.** Antal vaccinationer under den nuværende og udvidede strategi

		Alder (måneder)												
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Antal vaccinationer	Nuværende strategi	0	0	0	1	1	2	2	2	2	2	2	2	3
	Udvidet strategi	1	1	1	2	2	3	3	3	3	3	3	3	4

Ovenstående er en central antagelse for resultaterne. Antagelsen er plausibel, dog har det ikke været muligt at finde klinisk evidens på danske data, der kan eftervise denne antagelse (særligt på grund af nedlukningerne forårsaget af covid-19 i perioden, hvor der har været et midlertidigt tilbud om vaccination mod kighoste til gravide).

I det følgende opsummeres baggrunden for, at antagelsen om effekt hos spædbarnet af kighostevaccination af gravide ud over de første 3 måneder kan anses for plausibel. Evidensgennemgangen i kapitel 4 fokuserer på effekten af kighostevaccination fra 0-3 måneders alderen, men blandt de identificerede reviews fremgår det, at studier har fundet en vaccineeffektivitet hos spædbørn af vaccinerede mødre på mellem 39 og 46 % overfor kighostetilfælde indenfor de første 6 levemåneder (Kandeil et al 2020 [80]), samt en vaccineeffektivitet på 75 % overfor kighosterelateret hospitalsindlæggelse hos spædbørn op til 6-måneders alderen.

I et af studierne inkluderet i reviewet af Kandeil var vaccineeffektiviteten hos spædbørn af vaccinerede mødre 82 % (95 % CI 65-91 %) efter spædbørnernes første kighostevaccination



ved 2-måneders alderen, og 69 % (95 % CI 8-90 %) efter anden kighostevaccination ved 3-måneders alderen og 29 % (ikke-signifikant) efter tredje kighostevaccination i 4-måneders alderen [60]. I et andet studie inkluderet i reviewet af Kandeil var vaccineeffektiviteten hos spædbørn af vaccinerede mødre 66 % (4,5-87,8 %) efter spædbørnene selv var blevet vaccineret med tredje vaccination ved 6-måneders alderen [52].

På baggrund af ovenstående vurderes det, at antagelsen om effekt hos spædbarnet af kighostevaccination af gravide ud over de første 3 måneder er plausibel. Der foretages alligevel en følsomhedsanalyse, hvor der kun antages effekt hos spædbarnet i alderen 0-2 måneder, for at vurdere, hvor følsom estimaterne er for denne antagelse.

### **Omkostninger**

Der er i denne analyse udelukkende fokus på omkostninger afholdt af sundhedsvæsenet, når et spædbarn smittes med kighoste. Ingen omkostninger diskonteres<sup>14</sup>, da der er tale om en etårig tidshorizont begyndende fra indførslen af den udvidede strategi (vaccination af gravide). Alle priser opgøres i tidssvarende priser pr. 1. august 2022.

### **Omkostninger ved vaccination af gravide**

I den undersøgte periode anbefalede Sundhedsstyrelsen, at kighostevaccinationen af gravide blev foretaget i forbindelse med rutinemæssige graviditetsundersøgelser i uge 25 eller 32. Derfor er der i analysen ikke medtaget omkostninger til ekstra konsultationer udover vaccinationshonoraret og omkostninger for selve vaccinen [81]. Der er gravide, der får foretaget vaccinationen ved en separat konsultation, men dette antal antages ubetydeligt, og ekstraomkostninger herved medregnes derfor ikke.

De samlede omkostninger til vaccination for de tre scenarier kan ses i Tabel 6.

<sup>14</sup> Diskontering betegner en omregning af ind- og udbetalinger der finder sted på forskellige tidspunkter, til beløb på ét bestemt tidspunkt, ofte ved at tilbageføre forventede fremtidige indtægter og udgifter.

**Tabel 6.** Årlige omkostninger til vaccination af gravide

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
	Stk. pris	Målgruppe	Vaccinatio- onstilslut- ning	Antal ((2)*(3))	Pris i alt ((1)*(4))
<b>Lavforekomst/ normalforekomst år</b>					
Vaccinationshonorar <sup>1</sup>	48 kr.	58.935	50 %	29.468	1.416.503 kr.
diTekiBooster <sup>2</sup>	170 kr.	58.935	50 %	29.468	4.998.395 kr.
I alt					6.414.898 kr.
<b>Epidemisk år</b>					
Vaccinationshonorar <sup>1</sup>	48 kr.	58.935	75 %	44.201	2.124.754 kr.
diTekiBooster <sup>2</sup>	170 kr.	58.935	75 %	44.201	7.497.593 kr.
I alt					9.622.347 kr.
<b>Gennemsnitsår</b>					
Vaccinationshonorar <sup>1</sup>	48 kr.	58.935	59 %	34.993	1.682.097 kr.
diTekiBooster <sup>2</sup>	170 kr.	58.935	59 %	34.993	5.935.594 kr.
I alt					7.617.691 kr.

<sup>1</sup> §9 stk. 8803 – honorar gældende fra marts 2022

<sup>2</sup> Medicinpriser.dk – opgjort ved ESP pr. dosis ekskl. moms pr. 1. august 2022 (=170 kr.)

### Omkostninger ved behandling af spædbørn med kighoste i eget hjem

De gennemsnitlige omkostninger ved behandling af spædbørn med kighoste i eget hjem er baseret på Wolf og Højgaard (2020) [2]. Her antages det, at behandlingen for et normalt hjemmeforløb omfatter to kontakter til almen praksis, en podning, en laboratorieundersøgelse og en antibiotikabehandling. Antibiotikabehandlingen antages at være med azithromycin. Det kan også være andre præparater fx ved allergi, men azithromycin er det mest udbredte, hvorfor beregninger foretages med udgangspunkt i behandling med dette præparat. Behandlingen består af 10mg/kg i 5 dage for spædbørn i alderen 0-5 måneder og 10 mg/kg i 3 dage for spædbørn på 6 måneder og derover. Grundet pakningerne af præparatet bliver prisen dog det samme for begge behandlinger [82].

De samlede omkostninger for behandling af spædbørn med kighoste i hjemmet ses i Tabel 7. Prisen pr. smittet spædbarn er den samme, uanset om behandlingen sker under en epidemi eller et lav-/normalforekomst år og beregnes til 1.033 kr. pr. behandlet spædbarn.

(1)	(2)	(3)
Stk. pris	Antal	Pris i alt ((1)*(2))

Konsultation i almen praksis <sup>1</sup>	149 kr.	2	298 kr.
Podning i almen praksis <sup>2</sup>	36 kr.	1	36 kr.
Laboratorieundersøgelse <sup>3</sup>	601 kr.	1	601 kr.
Antibiotikabehandling <sup>4</sup>	97 kr.	1	97 kr.
I alt			1.033 kr.

**Tablet 7.** Omkostninger ved behandling i eget hjem

<sup>1</sup> §50 stk. 0101 – honorar gældende fra den 1. april 2022

<sup>2</sup> §51 stk. 2133 – honorar gældende fra den 1. april 2022

<sup>3</sup> Statens Serum Instituts laboratorieundersøgelse hvor DNA fra Bordetella påvises ved PCR amplificering af insertion sekvens IS481 for Bordetella pertussis og Bordetella holmesii, og IS1001 for Bordetella parapertussis. Denne test benyttes i 99 % af tilfældene jf. Statens Serum Institut.

<sup>4</sup> Azithromycin "Stada". 15 ml pulver til oral susp. 40mg/ml. ESP pris pr. pakke ekskl. moms pr. 1. august

### Omkostninger ved behandling af spædbørn med kighoste på hospitalet

Ved behandling på hospitalet kan omkostninger deles op i to: behandling inden kontakt til hospital og selve indlæggelsen.

Forløbet inden indlæggelse er baseret på Wolf og Højgaard (2020) [2]. Her antages det, at der ved det gennemsnitlige indlæggelsesforløb vil være to kontakter inden selve indlæggelsen: en til almen praksis og en til lægevagten. I de tidlige stadier kan kighoste ofte overses, hvorfor det antages, at der er to kontakter. Anden kontakt vil grundet sværhedsgraden ofte være til lægevagten.

Omkostningerne for selve indlæggelsen er baseret på et DRG-udtræk for alle spædbørn med aktionsdiagnosen kighoste (DA37) enten som tungeste diagnose i forløbet eller som aktionsdiagnose(r) i forløbet i 2019 (ekskl. langliggere<sup>15</sup>). DRG-koderne dækker over behandlinger for blandt andet "observation for sygdom i åndedrætsorganerne", "lette akutte kontakter" og "tiltagende alvorligt organsvigt" (Tabel A.3 i Bilag 9).

Baseret på fordelingen af DRG-koder udregnes den gennemsnitlige omkostning for et spædbarn med en eller flere kighosterelaterede indlæggelser med et vægtet gennemsnit. Året 2019 benyttes, da det er det nyeste tilgængelige år, som ikke er påvirket af nedlukninger forårsaget af covid-19. Der var i 2019 i alt 145 spædbørn, der blev indlagt med aktionsdiagnosen kighoste fordelt over 195 forløb. DRG-taksterne er blevet fremskrevet til 2022-priser med "pris- og lønudviklingen på sundhedsområdet ekskl. medicin", som aftalt i økonomiaftalen [83]. Et spædbarn med aktionsdiagnosen kighoste koster i gennemsnit 14.086 kr. (Tabel 8).

<sup>15</sup> Patienter, der er indlagt i væsentlig længere tid end gennemsnittet, og der derfor afregnes en særlig takst for.

**Tabel 8.** Omkostninger ved hospitalsindlæggelse<sup>16</sup>

	(1)	(2)	(3)
	Stk. pris	Antal	Pris i alt ((1)*(2))
Konsultation i almen praksis <sup>1</sup>	149 kr.	1	149 kr.
Lægevagtkonsultation <sup>2</sup>	206 kr.	1	206 kr.
DRG-takster <sup>3</sup>	11.976 kr.	1	13.731 kr.
I alt			14.086 kr.

<sup>1</sup> §50 stk. 0101 – honorar gældende fra den 1. april 2022

<sup>2</sup> §56 stk. 0101 – honorar gældende fra den 1. april 2022

<sup>3</sup> Baseret på udtræk fra Sundhedsdatastyrelsen

### Omkostninger ved profylaktisk behandling af potentielt smittede spædbørn

Retningslinjer tilskriver, at der igangsættes profylaktisk antibiotikabehandling af spædbørn, der har været udsat for smitte [84]. Dette skyldes alvorlighedsgraden af kighoste blandt spædbørn. Det anbefales, at alle spædbørn under 6 måneder og alle børn, som er 6-24 måneder, der har modtaget en eller ingen vaccine mod kighoste, modtager forebyggende antibiotikabehandling, hvis de har været udsat for "relevant" eksponering.

Der er derfor yderligere omkostninger, når spædbørn smittes med kighoste. Da kighostevaccination tilbydes ved henholdsvis 3, 5 og 12 måneder, og der er høj tilslutning til vaccinationerne, estimerer vi kun ekstra omkostninger ved profylaktisk behandling for spædbørn under 6 måneder. Derudover antages en meget høj grad af isolation for spædbørn under 1 måned, da fx mødregrupper ikke er startet op endnu.

Det antages derfor, at der for smittede spædbørn mellem 1-5 måneder skal behandles yderligere fire spædbørn profylaktisk med samme omkostninger som ved "behandling af spædbørn med kighoste i eget hjem" [2]. Der vil for hvert kighostesmittet spædbarn være omkostninger til profylaktisk behandling for eksponerede spædbørn på 4.131 kr. (Tabel 9).

**Tabel 9.** Omkostninger ved profylaktisk behandling af potentielt smittede spædbørn

	(1)	(2)	(3)
	Stk. pris	Antal	Pris i alt ((1)*(2))
Konsultation i almen praksis <sup>1</sup>	149 kr.	8	1.193 kr.
Podning i almen praksis <sup>2</sup>	36 kr.	4	146 kr.
Laboratorieundersøgelse <sup>3</sup>	601 kr.	4	2.404 kr.

<sup>16</sup> Det antages, at DRG-koderne fordeler sig på samme måde under lav-, normal-, og højforekomst år. DRG-udtrækkene for 2018 og 2019 viser, at der ikke er stor forskel mellem 2018 og 2019, hvor 2018 er normalforekomst og 2019 er højforekomst, hvilket bekræfter antagelsen.

Antibiotikabehandling <sup>4</sup>	97 kr.	4	389 kr.
I alt			4.131 kr.

<sup>1</sup> §50 stk. 0101 – honorar gældende fra den 1. april 2022

<sup>2</sup> §51 stk. 2133 – honorar gældende fra den 1. april 2022

<sup>3</sup> Statens Serum Instituts laboratorieundersøgelse hvor DNA fra Bordetella påvises ved PCR amplificering af insertion sekvens IS481 for Bordetella pertussis og Bordetella holmesii, og IS1001 for Bordetella parapertussis. Denne test benyttes i 99 % af tilfældene jf. Statens Serum Institut.

<sup>4</sup> Azithromycin "Stada". 15 ml pulver til oral susp. 40mg/ml. ESP pris pr. pakke ekskl. moms pr. 1. august

## 7.3. Resultater

### 7.3.1. Hovedresultater

Antallet af undgåede smittetilfælde ved hver vaccinationsstrategi kan ses i Tabel 10. Det varierer mellem 37 i et lavforekomst år og 78 i et epidemiår. Det svarer til ca. en halvering af antallet af kighostetilfælde blandt spædbørn ved indførsel af den udvidede strategi med vaccination af gravide i tillæg til fortsat vaccination mod kighoste i børnevaccinationsprogrammet.

**Tabel 10.** Antal smittetilfælde under nuværende strategi og udvidet strategi

	Nuværende strategi	Udvidet strategi	Forskel
<b>Lavforekomst</b>			
Modtager behandling på hospital	44,0	18,7	-25,3
Modtager behandling i eget hjem	19,0	7,2	-11,8
Smittede	63,0	25,9	-37,1
<b>Normalforekomst</b>			
Modtager behandling på hospital	62,5	30,0	-32,5
Modtager behandling i eget hjem	23,0	14,0	-9,0
Smittede	85,5	44,0	-41,5
<b>Epidemi</b>			
Modtager behandling på hospital	101,0	34,0	-67,0
Modtager behandling i eget hjem	67,7	56,8	-10,9
Smittede	168,7	90,8	-77,9
<b>Gennemsnit</b>			
Modtager behandling på hospital	74,6	31,4	-43,2
Modtager behandling i eget hjem	39,3	29,3	-9,9
Smittede	113,9	60,7	-53,2

Den udvidede strategi, hvor gravide vaccineres, har omkostninger, der varierer mellem 6 mio. kr. i lavforekomst år og 8,4 mio. kr. i år med epidemi. Den store forskel her er i høj grad drevet

af omkostninger til vaccination af gravide, da der antages en 50 % højere vaccinationstilslutning under epidemier, så tilslutningen er 75 % under epidemier i forhold til 50 % ved normal- og lavforekomst.

Den gennemsnitlige omkostning pr. undgået kighostetilfælde ved den udvidede strategi varierer mellem 159.842 kr. i lavforekomst scenariet til 108.203 kr. i epidemiscenariet. Omkostningerne pr. undgået indlæggelse varierer mellem 234.578 kr. i lavforekomst scenariet og 125.803 kr. i epidemiscenariet. Fælles for alle scenarier er, at den største af besparelserne ved at vaccinere gravide mod kighoste forårsages af færre indlæggelser.

I Tabel 11 nedenfor fremgår detaljerede nettoomkostninger og omkostningseffektivitet ved begge vaccinationsstrategier.

**Tabel 11.** Nettoomkostninger og omkostningseffektivitet ved den nuværende og udvidede vaccinationsstrategi

	<b>Nuværende strategi</b>	<b>Udvidet strategi</b>	<b>Forskel</b>
<b>Lavforekomst</b>			
Omkostninger til vaccination af gravide		6.414.898 kr.	6.414.898 kr.
Omkostninger til behandling på hospital	619.782 kr.	263.689 kr.	-356.093 kr.
Omkostninger til behandling i eget hjem	19.622 kr.	7.415 kr.	-12.207 kr.
Omkostninger til profylaktisk behandling af potentielt smittede spædbørn	194.159 kr.	77.705 kr.	-116.454 kr.
Samlede omkostninger	833.564 kr.	6.763.707 kr.	5.930.144 kr.
Antal kighostetilfælde	63,0	25,9	-37,1
Omkostninger pr. undgået smittetilfælde			159.842 kr.
Omkostninger pr. undgået indlæggelse			234.578 kr.
<b>Normalforekomst</b>			
Omkostninger til vaccination af gravide		6.414.898 kr.	6.414.898 kr.
Omkostninger til behandling på hospital	880.373 kr.	422.350 kr.	-458.023 kr.
Omkostninger til behandling i eget hjem	23.753 kr.	14.457 kr.	-9.296 kr.
Omkostninger til profylaktisk behandling af potentielt smittede spædbørn	223.076 kr.	126.508 kr.	-96.568 kr.
Samlede omkostninger	1.127.202 kr.	6.978.213 kr.	5.851.011 kr.
Antal kighostetilfælde	85,5	44,0	-41,5
Omkostninger pr. undgået smittetilfælde			140.929 kr.
Omkostninger pr. undgået indlæggelse			179.941 kr.
<b>Epidemi</b>			
Omkostninger til vaccination af gravide		9.622.347 kr.	9.622.347 kr.
Omkostninger til behandling på hospital	1.422.682 kr.	478.805 kr.	-943.877 kr.

Omkostninger til behandling i eget hjem	69.883 kr.	58.627 kr.	-11.256 kr.
Omkostninger til profylaktisk behandling af potentielt smittede spædbørn	419.989 kr.	182.626 kr.	-237.363 kr.
<b>Samlede omkostninger</b>	<b>1.912.555 kr.</b>	<b>10.342.406 kr.</b>	<b>8.429.851 kr.</b>
Antal kighostetilfælde	168,7	90,8	-77,9
Omkostninger pr. undgået smittetilfælde			108.203 kr.
Omkostninger pr. undgået indlæggelse			125.803 kr.
<b>Gennemsnit</b>			
Omkostninger til vaccination af gravide		7.617.691 kr.	7.617.691 kr.
Omkostninger til behandling på hospital	1.051.165 kr.	442.365 kr.	-608.800 kr.
Omkostninger til behandling i eget hjem	40.536 kr.	30.269 kr.	-10.267 kr.
Omkostninger til profylaktisk behandling af potentielt smittede spædbørn	293.304 kr.	146.266 kr.	-147.038 kr.
<b>Samlede omkostninger</b>	<b>1.385.005 kr.</b>	<b>8.236.591 kr.</b>	<b>6.851.586 kr.</b>
Antal kighostetilfælde	113,9	60,7	-53,2
Omkostninger pr. undgået smittetilfælde			128.882 kr.
Omkostninger pr. undgået indlæggelse			158.527 kr.

### 7.3.2. Følsomhedsanalyser

Der ligger en del usikre antagelser til grund for ovenstående resultater. Der er derfor foretaget flere følsomhedsanalyser. Resultaterne af følsomhedsanalyser kan ses i Tabel 12. Der er lavet følsomhedsanalyser på følgende estimater: kun effekt for spædbørn i alderen 0-2 måneder; en vaccineeffektivitet på 80 % (baseret på konfidensintervallerne fra litteratursøgningen fra Wolf og Højgaard (2020)) [2]; en henholdsvis 25 % højere og lavere vaccinationstilslutning i alle scenarier; at 2 og 6 spædbørn skal modtage profylaktisk behandling i stedet for 4; samt 20 % højere DRG-omkostninger.

Følsomhedsanalyserne viser, at antagelsen om, at der er en effekt for barnet af kighostevaccination af den gravide, efter barnet bliver 3 måneder, har stor betydning for omkostningen pr. undgået kighostetilfælde. Hvis der ingen effekt er, bliver omkostningen 689.741 kr. i lavforekomst år og 203.409 kr. under epidemi. Især estimaterne for lavforekomst år er meget følsomme over for antagelsen om, at der er en effekt efter 3-måneders alderen, da lavforekomst scenariet som nævnt er påhæftet med stor usikkerhed, da det kun er baseret på et enkelt år (2013). I 2013 var et stort antal af de smittede lige akkurat ældre end 3 måneder, hvilket er lidt anderledes end de andre år, hvorfor effekten af kighostevaccination af gravide hos børn under 3 måneder i dette scenarie er lav. Følsomhedsanalyserne viste derudover, at de øvrige antagelser ikke har den store betydning for resultatet.

**Tabel 12.** Følsomhedsanalyser for udvidet vaccinationsstrategi for kighoste

	Lavforekomst			Normalforekomst		
	Undgåede kighostetilfælde blandt spædbørn	Nettoomkostninger	Omkostning pr. undgået kighostetilfælde blandt spædbørn	Undgåede kighostetilfælde blandt spædbørn	Nettoomkostninger	Omkostning pr. undgået kighostetilfælde blandt spædbørn
Primært resultat	37,1	5.930.144 kr.	159.842 kr.	41,5	5.851.011 kr.	140.929 kr.
Kun effekt for 0-2 måneder	9,1	6.276.639 kr.	689.741 kr.	17,5	6.132.320 kr.	350.068 kr.
80 % vaccineeffekt	36,0	5.920.750 kr.	164.465 kr.	39,4	5.885.169 kr.	149.370 kr.
20 % højere DRG-takster	37,1	5.860.720 kr.	157.971 kr.	41,5	5.761.716 kr.	138.778 kr.
2 spædbørn skal i forebyggende behandling	37,1	5.988.371 kr.	161.412 kr.	41,5	5.899.295 kr.	142.092 kr.
6 spædbørn skal i forebyggende behandling	37,1	5.871.917 kr.	158.273 kr.	41,5	5.802.727 kr.	139.766 kr.
25 % højere vaccinationstilslutning	39,4	7.499.303 kr.	190.458 kr.	45,9	7.384.091 kr.	160.884 kr.
25 % lavere vaccinationstilslutning	34,8	4.360.984 kr.	125.226 kr.	37,1	4.317.931 kr.	116.267 kr.
	Epidemi			Gennemsnit		
	Undgåede kighostetilfælde blandt spædbørn	Nettoomkostninger	Omkostning pr. undgået kighostetilfælde blandt spædbørn	Undgåede kighostetilfælde blandt spædbørn	Nettoomkostninger	Omkostning pr. undgået kighostetilfælde blandt spædbørn
Primært resultat	77,9	8.429.851 kr.	108.203,3	53,2	6.851.586 kr.	128.882 kr.
Kun effekt for 0-2 måneder	43,9	8.931.197 kr.	203.409 kr.	24,8	7.224.203 kr.	291.453 kr.
80 % vaccineeffekt	72,6	8.513.397 kr.	117.264 kr.	50,2	6.878.303 kr.	137.112 kr.
20 % højere DRG-takster	77,9	1.376.512 kr.	105.841 kr.	53,2	6.732.896 kr.	126.649 kr.
2 spædbørn skal i forebyggende behandling	77,9	8.548.532 kr.	109.727 kr.	53,2	6.925.105 kr.	130.265 kr.
6 spædbørn skal i forebyggende behandling	77,9	8.311.170 kr.	106.680 kr.	53,2	6.778.067 kr.	127.499 kr.



25 % højere vaccinationstilslutning	88,9	10.662.650 kr.	119.961 kr.	59,4	8.657.637 kr.	145.853 kr.
25 % lavere vaccinationstilslutning	66,9	6.197.052 kr.	92.589 kr.	47,0	4.325.509 kr.	107.432 kr.

#### 7.4. Begrænsninger

Der er i analysen kun taget højde for omkostninger affholdt inden for sundhedsvæsenet. Andre samfundsmæssige omkostninger og gevinster er ikke inkluderet. Normalt vil produktionstab blandt forældrene medtages, men da den udvidede strategi er målrettet spædbørn antages det, at minimum en forælder er på barsel, hvorfor gevinsten vil være væsentligt mindre. Ved indlæggelse af et barn vil barslen dog blive forlænget, og ved alvorlig indlæggelse, må det også antages, at begge forældre vil være til stede under indlæggelsen. Omkostningseffektiviteten kan derfor være undervurderet.

Omkostninger ved tidsforbrug og transport for den gravide anses for minimale, da vaccination i Danmark er lettilgængeligt og enten kan foregå hos praktiserende læge eller jordemoder i forbindelse med en rutinemæssige graviditetsundersøgelse, hvor den gravide alligevel skulle transportere sig til praktiserende læge eller jordemoder og bruge tid på undersøgelsen. Såfremt vaccinationen vil foregå i et regionalt vaccinationscenter og ikke i forbindelse med en anden undersøgelse, vurderes der også at være begrænsede omkostninger for den gravide, da disse er geografisk fordelt over hele landet.

Der tages kun i lille grad højde for flokimmunitetseffekter. Den forebyggende antibiotikabehandling, der gives til spædbørn, der har været i kontakt med en smittet person, er den eneste flokimmunitetseffekt, der medregnes. Effekten af undgåede tilfælde blandt de vaccinerede mødre er heller ikke medtaget. Det vil sige, at omkostningseffektiviteten i denne analyse er i den konservative ende. Dog oplever voksne ofte milde kighosteforløb.

Fortolkninger af de enkelte scenarier er belagt med en vis usikkerhed, da de ikke er baseret på et stort antal år. Særligt "lavforekomst år", der kun er baseret data fra 2013, skal vurderes med påpasselighed.

#### 7.5. Beregninger vedrørende omkostning pr. vundet leveår<sup>17</sup>

Omkostning pr. vundet leveår ved indførelse af kighostevaccination til gravide er ved den gennemsnitlige forekomst af kighoste (60,7 tilfælde/året med vaccination i forhold til 113,9 tilfælde/året uden vaccination) beregnet til 793.113 kr. (udiskonteret) og 1.939.957 kr. (diskonteret). I den udiskonterede beregning anvendes den vægtede middellevetid for 0-årige piger

<sup>17</sup> Beregningerne for omkostning pr. vundet leveår er ikke udført af VIVE, men af Sundhedsstyrelsen med sundhedsøkonomisk rådgivning.

og drenge (81,2 år jf. Danmarks Statistik), og i den diskonterede beregning anvendes den vægtede nutidsværdi af pigers og drenges forventede levetid (beregnet til 33,2 år<sup>18</sup> [85]).

En kritisk antagelse for beregningerne er den anvendte dødelighed af kighoste, hvor der i ovenstående beregninger er anvendt en dødelighed på 0,002. I Danmark er der kun registreret 6 spædbørnsdødsfald forårsaget af kighoste siden 1995, hvor det seneste var i 2010. I perioden 1995 til 2019 blev der anmeldt 2.969 tilfælde blandt spædbørn under 1 år [86], medførende en dødelighed af kighoste blandt spædbørn under 1 år på 0,002 for denne periode.

I Sverige var der i perioden 2014-2019 tre dødsfald blandt 1.154 laboratorieanmeldte tilfælde af kighoste hos spædbørn under 1 år [87], medførende en dødelighed på 0,0026. I Norge var der i perioden 2000-2017 to dødsfald blandt 1.208 kighostetilfælde hos spædbørn under 1 år medførende en dødelighed på 0,0017 [88]. I England var der i perioden oktober 2011 til september 2012, hvilket er perioden lige før, der indføres kighostevaccination af gravide i England, 16 dødsfald blandt 513 kighostetilfælde hos spædbørn under 3 måneder, medførende en dødelighed på 0,0312 [89].

Ved en dødelighed på 0,001, der er halvt så høj som den ovenfor anvendte, er omkostningerne pr. vundet leveår 1.586.227 kr. (udiskonteret) og 3.879.915 kr. (diskonteret), og ved en dobbelt så høj dødelighed på 0,004 er omkostningerne pr. vundet leveår 396.557 kr. (udiskonteret) og 969.979 kr. (diskonteret).

## 7.6. Diskussion

Den sundhedsøkonomiske analyse beregner undgåede kighostetilfælde og undgåede indlæggelser ved at indføre et vaccinationsprogram mod kighoste til gravide. Det havde være ønskeligt, også at kunne beregne omkostningseffektiviteten baseret på QALY<sup>19</sup> frem for undgåede tilfælde og undgåede indlæggelser, da QALY i modsætning til disse tager højde for både alvorlighed og dødelighed, hvilket kunne kvalificere grundlaget for en vurdering af, om tilbuddet om kighostevaccination er omkostningseffektivt.

Når QALY beregnes, skal der benyttes mål for nytteværdi (*utility-værdier*). Der er i Danmark ikke udviklet mål for nytteværdi vedrørende kighoste. Det er ressourcekrævende at udvikle sådanne mål, og udenfor rammerne af den opdaterede sundhedsøkonomiske analyse, hvorfor det ikke har været muligt at basere analysen på QALY. Alternativt kunne QALY have været beregnet ved at anvende mål for nytteværdi udviklet fra andre lande. Fx har lande som Norge og Sverige anvendt amerikanske nytteværdi mål fra 2005 [90]. VIVEs vurdering er dog, at disse mål af nytteværdi er behæftet med meget stor usikkerhed.

<sup>18</sup> Diskonteringen følger Finansministeriets retningslinjer, hvor diskonteringsrenten er tidsafhængig. I år 0-35 anvendes en diskonteringsrente på 3,5 %, i år 36-70 en diskonteringsrente på 2,5 % og derefter 1,5 %.

<sup>19</sup> QALY står for *Quality-Adjusted-Life-Years* og er et instrument der bruges til at vurdere, hvor mange gode leveår der henholdsvis tabes og vindes ved at indføre nye sundhedsteknologier og lægemidler.

Målene "omkostning pr. undgået smittetilfælde" og "omkostning pr. undgået indlæggelse", som er benyttet i denne analyse, er i modsætning til QALY ikke ideelle mål for omkostningseffektivitet, da det er meget vanskeligt at vurdere værdien af henholdsvis en undgået indlæggelse og et undgået smittetilfælde. Der er ikke umiddelbart noget at sætte tallene i forhold til, og dermed er det svært at vurdere, om ca. 129.000 kr. pr undgået smittetilfælde og ca. 158.000 kr. pr undgået indlæggelse er højt eller lavt.

Af denne grund er alvorligheden af kighoste hos spædbørn nødt til at indgå i vurderingen af et tilbud om kighostevaccination til gravide, hvilket ikke er tilfældet i denne sundhedsøkonomiske analyse. Der er høj sandsynlighed for indlæggelse ved bekræftet kighostesmitte blandt spædbørn under 3 måneder (i gennemsnit 90 % sandsynlighed ved den nuværende strategi). De opgjorte DRG-koder i forbindelse med indlæggelse tyder dog på, at de fleste indlæggelser med kighoste ikke er forbundet med alvorlige komplikationer, og den gennemsnitlige omkostning ved en indlæggelse er lav. I forhold til dødelighed er der kun registreret 6 spædbørnsdødsfald i Danmark forårsaget af kighoste siden 1995, hvor det seneste er i 2010 [91].

En yderligere grund til den relativt lave omkostningseffektivitet skyldes også i høj grad, at der ikke vurderes nogle arbejdsmarkedsgevinster, da minimum en forælder i analysen antages at være på barsel. Men som nævnt tidligere kan barslen dog blive forlænget ved indlæggelse af et barn, og ved alvorlig indlæggelse, må det også antages, at begge forældre vil være til stede under indlæggelsen. Omkostningseffektiviteten kan derfor være undervurderet. I England finder de en høj omkostningseffektivitet af indførelsen (£14.500 pr. QALY), baseret på en højere sandsynlighed for dødsfald (0.031 (0.017;0.047)), hvilket vil afspejles i QALY-estimerne [92]. I Norge er der registreret en meget lav sandsynlighed for dødsfald (0.002), hvilket vurderes bedre at afspejle situationen i Danmark. Kighoste er dog en potentielt dødelig sygdom for spædbørn.

Vi har ikke i Danmark en fastsat tærskelværdi for, hvornår vi mener, at en vaccination er omkostningseffektiv. I Sundhedsstyrelsens sundhedsøkonomiske analyse af influenzavaccination fra 2021, lagde Sundhedsstyrelsen sig op af de værdier, man bruger i fx England, Sverige og Norge, hvor en intervention er omkostningseffektiv, hvis den inkrementelle omkostningseffektivitetsratio, som udtrykker den ekstra omkostning, der er forbundet med at opnå en QALY, er under 150-750.000 kr. [12].

I Norge er prisen pr. vunden QALY vurderet til ca. 2,8 mio. NOK. Vaccinationsprogrammet mod kighoste til gravide vurderes dermed ikke omkostningseffektivt i forhold til en norsk tærskelværdi på 800.000 NOK. I Danmark har vi som sagt ikke en formel tærskelværdi for prisen på en QALY, men en pris pr. QALY på niveau med den norske tærskelværdi betragtes generelt ikke som omkostningseffektivt af formelle prioriteringsinstitutioner [93].

På grund af den meget lave dødelighed forårsaget af kighoste og den korte periode immuniteten vil blive udvidet med under en udvidet vaccinationsstrategi, er det ikke sikkert, at der ved en QALY-beregning kunne argumenteres for omkostningseffektivitet. Dette er også, konklusionen i den cost-effectiveness analyse, der er lavet i Norge [88].

I den danske analyse præsenteret i dette kapitel findes som nævnt en gennemsnitlig omkostningseffektivitet på ca. 129.000 kr. pr. undgået smittetilfælde. Når VIVE, som har udarbejdet

analysen, sammenholder prisen med både det relativt lave antal smittetilfælde og antal undgåede smittetilfælde samt den lave dødelighed, konkluderer de, at vaccination af gravide ikke er omkostningseffektivt. VIVE tager dog forbehold for, at det ville være ønskeligt at kunne beregne QALY. Derudover har det i denne vurdering ikke været muligt at inddrage alvorligheden af sygdommen samt andre aspekter af sygdommen, der normalt bliver inddraget i sådanne vurderinger.

Til sammenligning fandt den tidligere sundhedsøkonomiske analyse fra 2017, at omkostningerne pr. undgået kighostetilfælde ved at vaccinere gravide var 158.226 kr. Strategien om kighostevaccination til gravide var den mest omkostningseffektive intervention, fraset strategien "vaccination til tiden" (141.230 kr. pr. undgået tilfælde), hvorimod fremrykning af vaccinationstidspunktet af spædbørn (820.491 kr. pr. undgået tilfælde) og vaccination af forældre til for tidligt fødte børn (638.548 kr. pr. undgået tilfælde) var væsentligt dyrere.

### 7.7. Opsummering af sundhedsøkonomiske analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en statisk etårig beslutningstræmodel. Modellen sammenligner omkostninger og kighostetilfælde ved indførelsen af vaccination af gravide i tillæg til den mangeårige anvendte strategi, hvor børn tilbydes vaccination mod kighoste i børnevaccinationsprogrammet ved 3-, 5- og 12-måneders alderen (kaldet udvidede strategi), med omkostninger og kighostetilfælde ved strategien hvor kun børn tilbydes kighostevaccination i børnevaccinationsprogrammet (kaldet nuværende strategi). Analysen angiver resultaterne med en omkostningseffektivitet, der bliver opgjort som pris pr. undgået kighostetilfælde og pris pr. undgået indlæggelse.

Omkostningseffektiviteten bliver udregnet for tre scenarier: lavforekomst år, normalforekomst år og epidemisk år. Derudover beregnes der et gennemsnit på tværs af scenarierne.

Den opdaterede sundhedsøkonomiske analyse finder, at de samlede omkostninger ved at indføre vaccination af gravide gennemsnitligt er ca. 6,9 mio. kr. om året (varierende mellem 5,9 og 8,4 mio. kr. om året ved henholdsvis lav- og epidemisk forekomst), hvorved der kan undgås mellem 37 til 78 kighoste tilfælde om året blandt spædbørn. Da de fleste af disse spædbørn bliver indlagt, kan der undgås mellem 25 til 67 hospitalsindlæggelser om året. Omkostningerne pr. undgået tilfælde er gennemsnitligt ca. 129.000 kr. (108.000-160.000 kr.) og pr. undgået indlæggelse gennemsnitligt 159.000 kr. (126.000-235.000 kr.).

Sundhedsstyrelsens egne beregninger vedrørende omkostningerne pr. vundet leveår ved gennemsnitlig forekomst af kighoste, og en dødelighed på 0,002 (omkostningerne for dødelighed på 0,004-0,001 er præsenteret i parentes), er udiskonteret 793.113 kr. (396.557-1.586.227 kr.) og diskonteret 1.939.957 (969.979-3.879.915 kr.)

Ovenstående resultater er suppleret af følsomhedsanalyser på følgende estimater: Effekten af vaccination af gravide mod kighoste varer ikke længere end 3 måneder for spædbarnet; en vaccineeffekt på 80 %; en henholdsvis 25 % højere og lavere vaccinationstilslutning i alle scenarier; at 2 og 6 spædbørn skal modtage profylaktisk behandling i stedet for 4 samt 20 %

højere DRG-omkostninger. Følsomhedsanalyserne viser, at resultaterne generelt ikke er følsomme over for antagelserne med undtagelse af antagelsen om, at vaccineeffekten fortsætter efter spædbørnene er fyldt 3 måneder. Hvis der ingen effekt er ud over de første 3 levemåned, bliver omkostningen pr. undgået kighostetilfælde 689.741 kr. i lavforekomst år og 203.409 kr. under epidemier.

## 8. Referencer

1. Sundhedsstyrelsen, *Notat vedrørende anbefalinger til forebyggelse af kighoste hos børn under 1 år*. 2017.
2. (VIVE), D.N.F.-o.A.f.V., *Sundhedsøkonomisk evaluering af vaccinationsstrategier mod kighoste*. 2020.
3. Sundhedsstyrelsen, *Indstillingsnotat vedr. kighostevaccination*. 2018.
4. Sundhedsstyrelsen, *Indstillingsnotat vedr. igangsættelse af et ekstraordinært tilbud om kighostevaccination til gravide*. 2019.
5. Sundhedsstyrelsen, *Forlængelse af midlertidigt tilbud om kighostevaccination med henblik på endelig stillingtagen til permanent tilbud om kighostevaccination til gravide*. 2021.
6. Sundhedsstyrelsen, *Tilrettelæggelse af et evt. permanent tilbud om kighostevaccination til gravide*. 2020.
7. Sundhedsstyrelsen, *Vedr. forlængelse af midlertidigt tilbud om kighostevaccination af gravide*. 2020.
8. Sundhedsstyrelsen, *Notat vedr. estimat af omkostninger til midlertidigt tilbud om kighostevaccination af gravide*. 2019.
9. Sundhedsstyrelsen, *Metodehåndbog for Medicinsk Teknologivurdering*. 2007.
10. EUnetHTA, *EUnetHTA Joint Action 2, Work Package 8. HTA Core Model © 3.0*. 2016.
11. Sundhedsstyrelsen, *Introduktion til mini-MTV – et ledelses- og beslutningsstøtteværktøj til sygehusvæsenet*. 2005.
12. Sundhedsstyrelsen, *Medicinsk teknologivurdering (MTV) af influenzavaccination*. 2021.
13. Lambert, H.J., *Epidemiology of a Small Pertussis Outbreak in Kent County, Michigan*. Public Health Rep (1896), 1965. 80(4): p. 365-9.
14. Kara, E.O., et al., *Survey of Household Contacts of Infants With Laboratory-confirmed Pertussis Infection During a National Pertussis Outbreak in England and Wales*. Pediatr Infect Dis J, 2017. 36(2): p. 140-145.
15. Edwards, K.M. and M.D. Decker, *44 - Pertussis Vaccines*, in *Plotkin's Vaccines (Seventh Edition)*, S.A. Plotkin, et al., Editors. 2018, Elsevier. p. 711-761.e16.

16. Berger, J.T., et al., *Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study*. *Pediatr Crit Care Med*, 2013. 14(4): p. 356-65.
17. Castillo, M.E., et al., *Detection of Bordetella pertussis using a PCR test in infants younger than one year old hospitalized with whooping cough in five Peruvian hospitals*. *Int J Infect Dis*, 2015. 41: p. 36-41.
18. Moraga, F., et al., *Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997-2001*. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(6): p. 510-3.
19. Rocha, G., et al., *Pertussis in the newborn: certainties and uncertainties in 2014*. *Paediatr Respir Rev*, 2015. 16(2): p. 112-8.
20. Wendelboe, A.M., et al., *Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination*. *Pediatr Infect Dis J*, 2005. 24(5 Suppl): p. S58-61.
21. Mooi, F.R., N.A. Van Der Maas, and H.E. De Melker, *Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation - two sides of the same coin*. *Epidemiol Infect*, 2014. 142(4): p. 685-94.
22. Institut, S.S. *Difteri-tetanus-kighoste-boostervaccine*. 2023 [cited 2023 30. januar]; Available from: <https://www.ssi.dk/vaccinationer/vaccineleksikon/d/difteri-tetanus-kighostevaccine>.
23. Fulton, T.R., et al., *Protective Effect of Contemporary Pertussis Vaccines: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Clin Infect Dis*, 2016. 62(9): p. 1100-1110.
24. Institut, S.S. *Individuelt anmeldelsespligtige sygdomme*. 2022 29. september 2022 [cited 2023 24. januar]; Available from: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/anmeldelse-af-sygdomme/lovpligtige-meldesystemer/individ-anmeldelses-sygdomme>.
25. Nielsen, R.T., et al., *COVID-19 preventive measures coincided with a marked decline in other infectious diseases in Denmark, spring 2020*. *Epidemiol Infect*, 2022. 150: p. e138.
26. Sundhedsstyrelsen, *Håndbog for vaccinationsambassadører*.
27. Nielsen, A. and S.O. Larsen, *Epidemiology of pertussis in Denmark: the impact of herd immunity*. *Int J Epidemiol*, 1994. 23(6): p. 1300-8.
28. Dalby, T., P.H. Andersen, and S. Hoffmann, *Epidemiology of pertussis in Denmark, 1995 to 2013*. *Euro Surveill*, 2016. 21(36).
29. Folkhälsomyndigheten, *Rekommendation om vaccination mot kikhosta för gravida*. 2022.
30. GOV.UK. *Whooping cough vaccination in pregnancy guide*. 2022 31. maj 2022 [cited 2023 24. januar]; Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/resources-to-support-whooping-cough-vaccination/whooping-cough-vaccination-in-pregnancy-guide>.
31. (ECDC), E.C.f.D.P.a.C. *The European Surveillance System (TESSy)*. 2022 22. juli 2022 [cited 2022 7. oktober]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/european-surveillance-system-tessy>.
32. Institut, S.S. *EPI-NYT: Uge 7/9 - 2022*. 2022 2. marts 2022 [cited 2022 7. oktober]; Available from: <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2022/uge-7-9---2022>.
33. GOV.UK. *Pertussis (whooping cough) vaccination programme for pregnant women: information for healthcare practitioners*. 2021 6.



- september 2021 [cited 2023 30. januar]; Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/vaccination-against-pertussis-whooping-cough-for-pregnant-women/pertussis-whooping-cough-vaccination-programme-for-pregnant-women>.
34. Lægemiddelstyrelsen, *Produktresumé for Boostrix, injektionsvæske, suspension i fyldt injektionssprøjte*. 2022: <https://www.produktresume.dk/>.
  35. Lægemiddelstyrelsen, *Produktresumé for Boostrix Polio, injektionsvæske, suspension, fyldt injektionssprøjte*. 2022: <https://www.produktresume.dk/>.
  36. Berbers, G., et al., *Circulation of pertussis and poor protection against diphtheria among middle-aged adults in 18 European countries*. *Nat Commun*, 2021. 12(1): p. 2871.
  37. Lægemiddelstyrelsen. *Produktresumé for Repevax*. 8. marts 2021; Available from: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fspcweb.produktresume.dk%2FSPCREPL%2FHuman%2FR%2FRepevax%2C%2520injektionsv%25c3%25a6ske%2C%2520suspension%2520i%2520fyldt%2520injektionsspr%25c3%25b8jte.doc&wdOrigin=BROWSELINK>.
  38. (FDA), U.S.F.a.D.A. *FDA Approves Vaccine for Use During Third Trimester of Pregnancy to Prevent Whooping Cough in Infants Younger Than Two Months of Age*. 2022 [cited 2023 24. januar]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-vaccine-use-during-third-trimester-pregnancy-prevent-whooping-cough-infants-younger-two>.
  39. Halperin, S.A., 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*. *Clin Infect Dis*, 2018. 67(7): p. 1063-1071.
  40. Hoang, H.T., et al., *Pertussis vaccination during pregnancy in Vietnam: Results of a randomized controlled trial* *Pertussis vaccination during pregnancy*. *Vaccine*, 2016. 34(1): p. 151-9.
  41. Munoz, F.M., et al., *Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial*. *JAMA*, 2014. 311(17): p. 1760-9.
  42. Perrett, K.P., et al., *Immunogenicity, transplacental transfer of pertussis antibodies and safety following pertussis immunization during pregnancy: Evidence from a randomized, placebo-controlled trial*. *Vaccine*, 2020. 38(8): p. 2095-2104.
  43. Villarreal Perez, J.Z., et al., *Randomized clinical trial of the safety and immunogenicity of the Tdap vaccine in pregnant Mexican women*. *Hum Vaccin Immunother*, 2017. 13(1): p. 128-135.
  44. Barug, D., 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*. *Lancet Infect Dis*, 2019. 19(4): p. 392-401.
  45. Sompagdee, N., et al., *Seroprevalence of Bordetella pertussis antibodies and anti-pertussis antibody response after a single dose of reduced-antigen combined diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant Thai women*. *Vaccine*, 2020. 38(12): p. 2725-2733.

46. Berenson, A.B., et al., *Maternal and infant outcomes among women vaccinated against pertussis during pregnancy*. Hum Vaccin Immunother, 2016. 12(8): p. 1965-1971.
47. DeSilva, M., et al., *Maternal Tdap vaccination and risk of infant morbidity*. Vaccine, 2017. 35(29): p. 3655-3660.
48. Griffin, J.B., 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): p. 5173-5179.
49. Layton, J.B., et al., *Prenatal Tdap immunization and risk of maternal and newborn adverse events*. Vaccine, 2017. 35(33): p. 4072-4078.
50. Mohammed, H., et al., *Safety of maternal pertussis vaccination on pregnancy and birth outcomes: A prospective cohort study*. Vaccine, 2021. 39(2): p. 324-331.
51. Morgan, J.L., et al., *Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination*. Obstet Gynecol, 2015. 125(6): p. 1433-1438.
52. Baxter, R., et al., *Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis*. Pediatrics, 2017. 139(5).
53. Bellido-Blasco, J., et al., *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 Surveill, 2017. 22(22).
54. Dabrera, G., et al., *A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013*. Clin Infect Dis, 2015. 60(3): p. 333-7.
55. Fernandes, E.G., et al., *The effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in Brazil: A case-control study*. Vaccine, 2019. 37(36): p. 5481-5484.
56. Saul, N., 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): p. 1887-1892.
57. Skoff, T.H., 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*. Clin Infect Dis, 2017. 65(12): p. 1977-1983.
58. Winter, K., et al., *Effectiveness of Prenatal Versus Postpartum Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination in Preventing Infant Pertussis*. Clin Infect Dis, 2017. 64(1): p. 3-8.
59. Winter, K., J.D. Cherry, and K. Harriman, *Effectiveness of Prenatal Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccination on Pertussis Severity in Infants*. Clin Infect Dis, 2017. 64(1): p. 9-14.
60. Amirthalingam, G., et al., *Sustained Effectiveness of the Maternal Pertussis Immunization Program in England 3 Years Following Introduction*. Clin Infect Dis, 2016. 63(suppl 4): p. S236-S243.
61. Andersen, A.R., et al., *Systematic review and meta-analysis of the effect of pertussis vaccine in pregnancy on the risk of chorioamnionitis, non-pertussis infectious diseases and other adverse pregnancy outcomes*. Vaccine, 2022. 40(11): p. 1572-1582.
62. Nguyen, H.S., et al., *The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data*. Am J Obstet Gynecol, 2022. 226(1): p. 52-67 e10.



63. Fakhraei, R., et al., *Obstetric and perinatal health outcomes after pertussis vaccination during pregnancy in Ontario, Canada: a retrospective cohort study*. CMAJ Open, 2021. 9(2): p. E349.
64. Tseng, H.F., et al., *Safety of tetanus, diphtheria, acellular pertussis (Tdap) vaccination during pregnancy*. Vaccine, 2022. 40(32): p. 4503-4512.
65. Guyatt, G.H., et al., *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations*. BMJ, 2008. 336(7650): p. 924-6.
66. Hall, C., et al., *Safety of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination among pregnant active duty U.S. military women*. Vaccine, 2020. 38(8): p. 1982-1988.
67. Sancovski, M., et al., *Safety of reduced antigen content diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine when administered during pregnancy as part of the maternal immunization program in Brazil: a single center, observational, retrospective, cohort study*. Hum Vaccin Immunother, 2019. 15(12): p. 2873-2881.
68. Tita, A.T. and W.W. Andrews, *Diagnosis and management of clinical chorioamnionitis*. Clin Perinatol, 2010. 37(2): p. 339-54.
69. Berg, A.S.F., E.; Greve-Isdahl, M.; Grosvold, I. W; Næss, L. M.; Nøkleby, H.; Stålkranz, J.; Tunheim, G.; Wisløff, T.; Wolden, B.; Aaberge, I. A. S.; Aase, A., *Kikhostevaksine til gravide – aktuelt for Norge?* 2019: Folkehelseinstituttet.
70. Lægemedelstyrelsen, *SUMMARY OF RISK MANAGEMENT PLAN FOR REPEVAX (TDAP5-IPV)*. 2019: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/>.
71. Lægemedelstyrelsen, *PART VI: SUMMARY OF THE RISK MANAGEMENT PLAN*. 2018: <https://laegemiddelstyrelsen.dk/>.
72. Switzer, C., C. D'Heilly, and D. Macina, *Immunological and Clinical Benefits of Maternal Immunization Against Pertussis: A Systematic Review*. Infect Dis Ther, 2019. 8(4): p. 499-541.
73. Walls, T., et al., *Infant outcomes after exposure to Tdap vaccine in pregnancy: an observational study*. BMJ Open, 2016. 6(1): p. e009536.
74. Campbell, H., et al., *Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy*. J Med Microbiol, 2018. 67(10): p. 1426-1456.
75. Hardy-Fairbanks, A.J., et al., *Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy*. Pediatr Infect Dis J, 2013. 32(11): p. 1257-60.
76. Maertens, K., et al., *The Effect of Maternal Pertussis Immunization on Infant Vaccine Responses to a Booster Pertussis-Containing Vaccine in Vietnam*. Clin Infect Dis, 2016. 63(suppl 4): p. S197-S204.
77. Maertens, K., 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): p. 3613-9.
78. (EMA), E.M.A., *Assessment report*. 2020: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/infanrix-hexa-h-c-296-ii-275-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/infanrix-hexa-h-c-296-ii-275-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
79. eSundhed. *Nyfødte og fødsler (1997-)*. 2022 9. december 2022 [cited 2022 7. oktober]; Available from: <https://www.esundhed.dk/Emner/Graviditet-foedsler-og-boern/Nyfoedte-og-foedsler-1997-#tabpanel6B95F8298EB444F48C3403E7B75B7202>.

80. Kandeil, W., et al., *A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness of maternal immunization against pertussis*. *Expert Rev Vaccines*, 2020. 19(7): p. 621-638.
81. Institut, S.S. *Gratis kighostevaccination til gravide*. 2023 20. januar 2023 [cited 2022 7. oktober]; Available from: <https://www.ssi.dk/vaccinationer/risikogrupper/gratis-kighostevaccination-til-gravide>.
82. Lægemiddelstyrelsen. *MEDICINPRISER.DK*. 2023 [cited 2023 24. januar]; Available from: <https://www.medicinpriser.dk/>.
83. Regioner, D. *Økonomiaftaler*. [cited 2022 7. oktober]; Available from: <https://www.regioner.dk/aftaler-og-oekonomi/oekonomisk-styring/oekonomiaftaler>.
84. Institut, S.S. *Kighostepostekspositionsprofylakse og behandling*. 2019 24. september 2019 [cited 2022 7. oktober]; Available from: <https://www.ssi.dk/vaccinationer/post-eksposure/kighosteprofylakse>.
85. Finansministeriet, *Dokumentationsnotat – den samfundsøkonomiske diskonteringsrente*. 2021, Finansministeriet: <https://fm.dk/>.
86. Institut, S.S. *Overvågning i tal, grafer og kort - Kighoste, Individuelle anmeldelsespligtige sygdomme*. 2023 [cited 2023 28. marts]; Available from: <https://statistik.ssi.dk/sygdomsdata#!/?sygdomskode=PERT&aldersgruppe=1&xaxis=Aar&show=Graph&datatype=Individual>.
87. Folkhälsomyndigheten, *Pertussis surveillance in Sweden, 22nd annual report*. 2019, Folkhälsomyndigheten: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/>.
88. Shearer, J., *Cost-Effectiveness Analysis of Pertussis Vaccination of Pregnant Women in Norway*. 2019, Universitetet i Oslo: Representralen.
89. Sandmann, F., et al., *Infant Hospitalizations and Fatalities Averted by the Maternal Pertussis Vaccination Program in England, 2012-2017: Post-implementation Economic Evaluation*. *Clin Infect Dis*, 2020. 71(8): p. 1984-1987.
90. Lee, G.M., et al., *Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate?* *Pediatrics*, 2005. 115(6): p. 1675-84.
91. Institut, S.S. *Kighoste*. 2021 1. juli 2021 [cited 2022 7. oktober]; Available from: <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsleksikon/k/kighoste>.
92. Sandmann, F., et al., *Evaluating the impact of a continued maternal pertussis immunisation programme in England: A modelling study and cost-effectiveness analysis*. *Vaccine*, 2021. 39(32): p. 4500-4509.
93. Schwarzer, R., et al., *Systematic overview of cost-effectiveness thresholds in ten countries across four continents*. *J Comp Eff Res*, 2015. 4(5): p. 485-504.
94. Vygen-Bonnet, S., et al., *Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review*. *BMC Infect Dis*, 2020. 20(1): p. 136.
95. Furuta, M., et al., *Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies*. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2017. 17(1): p. 390.

# Bilag

## Bilag 1: Søgeprotokol

Søgningerne er fortaget i Medline og Embase.

Medline (8. april 2022)

Database(s): Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to April 07, 2022  
Search Strategy:

#	Searches	Results
1	Whooping Cough/ or whooping cough*.mp.	10010
2	Bordetella pertussis/ or pertussis*.mp.	31403
3	bordetella*.mp.	15851
4	Vaccination/ or Vaccination*.mp.	201658
5	Immunization/ or immunization*.mp.	166879
6	Vaccines/	24910
7	1 or 2 or 3	36587
8	4 or 5 or 6	325869
9	Pregnancy/ or pregnancy*.mp.	1035272
10	Pregnant Women/ or pregnant*.mp.	206969
11	maternal*.mp.	355921
12	antenatal*.mp.	43317
13	prenatal*.mp.	193896
14	Prenatal Care/ or prenatal*.mp.	193896
15	Infant, Newborn/ or antenatal*.mp.	676190
16	infant*.mp. or Infant/	1349002
17	(fetus* or foetus*).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, floating sub-heading word, keyword heading word, organism supplementary concept word, protocol supplementary	176957

	concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms]	
18	(Pregnancy or pregnancy* or (Pregnant Women or pregnant*) or maternal* or antenatal* or prenatal* or (Prenatal Care or prenatal*) or (Infant, New-born or antenatal*) or (infant* or Infant) or (fetus* or foetus*) or (fetal* or Foetal*)),ti,kf.	755399
19	((systematic* or method* or rapid or integrative or umbrella) adj3 (review* or overview* or study or studies or search* or approach* or analysis or evaluation)) or meta analy* or meta-analy* or metaanaly* or meta synthes* or meta-synthes* or metasynthes*).ti,bt,ab,kf.	1257912
20	Network Meta-Analysis/	3570
21	(network adj1 (meta analy* or meta-analy* or metaanaly*)),ti,bt,ab,kf.	6892
22	((multiple or mixed) adj1 (treatment* or therap*) adj1 (meta analy* or meta-analy* or metaanaly* or comparison*)) or (indirect adj1 comparison*).ti,bt,ab,kf.	2771
23	(pool* adj1 (data or analys* or studies)).ti,ab.	26597
24	(pubmed or medline or embase or cochrane or "web of science" or psycinfo or psychinfo or scopus).ti,ab.	313124
25	Cochrane.jw.	15874
26	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1364359
27	7 and 8 and 18	1800
28	26 and 27	123
29	limit 27 to (meta analysis or "systematic review")	28
30	28 or 29	124

Embase (8. april 2022)

Database(s): Embase 1974 to 2022 April 07

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	Whooping Cough/ or whooping cough*.mp.	8927
2	Bordetella pertussis/ or pertussis*.mp.	43043

3	bordetella*.mp.	11576
4	Vaccination/ or Vaccination*.mp.	267922
5	Immunization/ or immunization*.mp.	190640
6	Vaccines/	63187
7	1 or 2 or 3	45781
8	4 or 5 or 6	423099
9	Pregnancy/ or pregnancy*.mp.	939378
10	Pregnant Women/ or pregnant*.mp.	286685
11	maternal*.mp.	444505
12	antenatal*.mp.	61263
13	prenatal*.mp.	265875
14	Prenatal Care/ or prenatal*.mp.	265875
15	Infant, Newborn/ or antenatal*.mp.	563289
16	infant*.mp. or Infant/	943339
17	(fetus* or foetus*).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword heading word, floating subheading word, candidate term word]	386756
18	(Pregnancy or pregnancy* or (Pregnant Women or pregnant*) or maternal* or antenatal* or prenatal* or (Prenatal Care or prenatal*) or (Infant, Newborn or antenatal*) or (infant* or Infant) or (fetus* or foetus*) or (fetal* or Foetal*)).ti,kf.	797365
19	((systematic* or method* or rapid or integrative or umbrella) adj3 (review* or overview* or study or studies or search* or approach* or analysis or evaluation)) or meta analy* or meta-analy* or metaanaly* or meta synthes* or meta-synthes* or metasynthes*).ti,bt,ab,kf.	1646428
20	Network Meta-Analysis/	5377
21	(network adj1 (meta analy* or meta-analy* or metaanaly*).ti,bt,ab,kf.	10076
22	((multiple or mixed) adj1 (treatment* or therap*) adj1 (meta analy* or meta-analy* or metaanaly* or comparison*)) or (indirect adj1 comparison*).ti,bt,ab,kf.	5136
23	(pool* adj1 (data or analys* or studies)).ti,ab.	40388

24	(pubmed or medline or embase or cochrane or "web of science" or psycinfo or psychinfo or scopus).ti,ab.	383441
25	Cochrane.jw.	23749
26	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25	1788967
27	7 and 8 and 18	2639
28	26 and 27	186
29	limit 27 to (meta analysis or "systematic review")	67
30	28 or 29	197

## Bilag 2: Reviews

### Abu Raya 2021a

Abu-Raya, B. et al. "The Effect of Tetanus-Diphtheria-Acellular-Pertussis Immunization During Pregnancy on Infant Antibody Responses: Individual-Participant Data Meta-Analysis". In: *Frontiers in Immunology* 12 (2021). Issn: 1664-3224. doi: 10.3389/fimmu.2021.689394. url: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.689394>.

Søgning: PubMed, MEDLINE, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), og Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases  
Inkluderede forsøg: 10 Forsøg (15 publikationer), heraf både randomiserede forsøg samt kohorter (N=1583) med lav-moderat risiko for bias.

Reviewets kvalitet: Moderat til god kvalitet. Der er lavet en grundig søgning, men ingen dobbelt dataekstraktion og de inkluderede forsøg kunne være lidt bedre beskrevet.

### Abu Raya 2021b

Abu-Raya B. et al. "Factors affecting antibody responses to immunizations in infants born to women immunized against pertussis in pregnancy and unimmunized women: Individual-Participant Data Meta-analysis". In: *Vaccine* 39 (2021). Issn: 0264-410X. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.09.022. url: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21012019>.

Søgning: PubMed, MEDLINE, Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), og Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) databases  
Inkluderede forsøg: 8 forsøg, heraf 5 randomiserede forsøg samt 3 kohorter fordelt på 12 publikationer med lav-moderat risiko for bias.

Reviewets kvalitet: Moderat til god kvalitet. Der er lavet en grundig søgning, men ingen dobbelt dataekstraktion og de inkluderede forsøg kunne være lidt bedre beskrevet.

### Andersen 2022

Andersen, A.R. et al. "Systematic review and meta-analysis of the effect of pertussis vaccine in pregnancy on the risk of chorioamnionitis, non-pertussis infectious diseases and other adverse pregnancy outcomes". In: *Vaccine* 40 (2022). Issn: 0264-410X. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.018. url: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21001663>.

Søgning: PubMed og Embase. Artikler publiceret indtil 14. januar 2021

Inkluderede forsøg: 13 observationelle og 6 randomiserede forsøg. De fleste med lav risiko for bias.

Reviewets kvalitet: God, grundig gennemgang, forsøgenes kvalitet er vurderet og beskrevet. De enkelte forsøg er beskrevet og deres kvalitet er inddraget i diskussionen.

### Campbell 2018

Campbell, H. et al. "Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy". In: *Journal of Medical Microbiology* 67 (2018). Issn: 1473-5644. doi: 10.1099/jmm.0.000829. url: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000829>

Søgning: Der er søgt i Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), inklusive "Cochrane Acute Respiratory Infections (ARI) Group's Specialised Register", MEDLINE, CINAHL og Embase fra 1940-april 2017.

Inkluderede forsøg: 45 observationelle eller randomiserede kontrollerede forsøg

Reviewets kvalitet: Studiet fra Campbell vurderes at være af god kvalitet hovedsageligt grundet grundige søgninger, dobbelt data ekstraktion og grundig vurdering og inddragelse af forsøgenes kvalitet.

#### **D'Heilly 2019**

D'Heilly, C. et al. "Safety of Maternal Immunization Against Pertussis: A Systematic Review". In: *Infectious Diseases and Therapy* 8 (2019). Issn: 2193-6382. doi: 10.1007/s40121-019-00265-6. url: <https://doi.org/10.1007/s40121-019-00265-6>

Søgning: PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus (Elsevier), Cochrane Database of Systematic Reviews, ProQuest, og Science Direct. Desuden blev referencelister gennemgået og der blev søgt på ProQuest og Clinicaltrials.gov, relevant conference and congress abstracts, samt the Trial Trove database. Januar 1995 til oktober 2018

Inkluderede forsøg: 27 forsøg, heraf 5 randomiserede forsøg, 1 case control og 21 kohorter (baserede på registre)

Reviewets kvalitet: Reviewet vurderes til moderat kvalitet. Der er lavet en grundig søgning og dobbelt dataekstraktion men de inkluderede forsøgs kvalitet er ikke vurderet.

#### **Switzer 2019**

Switzer, C. et al. "Immunological and Clinical Benefits of Maternal Immunization Against Pertussis: A Systematic Review". In: *Infectious Diseases and Therapy* 8 (2019). Issn: 2193-6382. doi: 10.1007/s40121-019-00264-7. url: <https://doi.org/10.1007/s40121-019-00264-7>

Søgning: PubMed/MEDLINE, EMBASE, Scopus (Elsevier), Cochrane Database of Systematic Reviews, ProQuest, and Science Direct. We also scanned the reference lists of identified publications and searched ProQuest thesis, Clinicaltrials.gov, relevant conference and congress abstracts, and the Trial Trove database.

Inkluderede forsøg: 41 forsøg, heraf 5 randomiserede forsøg. Resten var enten case-kontrol forsøg eller kohorteforsøg

Reviewets kvalitet: Reviewet vurderes til moderat kvalitet. Der er lavet en grundig søgning og dobbelt dataekstraktion men de inkluderede forsøgs kvalitet er ikke vurderet.

#### **Furuta 2017**

Furuta, M. et al. "Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women – a systematic review of randomised controlled trials and observational studies". In: *BMC Pregnancy and Childbirth* 17 (2017). Issn: 1471-2393. doi: 10.1186/s12884-017-1559-2. url: <https://doi.org/10.1186/s12884-017-1559-2>

Søgning: Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, and OpenGrey fra database start til 16. May 2016.

Inkluderede forsøg: 203,835 moder-barn dyader fra USA, UK, Belgien, Israel og Vietnam. To randomiserede forsøg, resten var observationelle forsøg. Alle inkluderede forsøg har uklar eller høj risiko for bias.

Reviewets kvalitet: Metodisk velgennemført review. Generelt er de inkluderede forsøg i reviewet dog relativt små og har ofte høj risiko for bias hvilket gør at resultaterne er meget usikre. Lidt mærkeligt at de kun har identificeret 15 forsøg i deres søgning. Dette review er inkluderet i reviewet af MaciasSaint-Gerons.



**Gidengil 2021**

Gidengil, C. et al. "Safety of vaccines used for routine immunization in the United States: An updated systematic review and meta-analysis". In: Vaccine 39 (2021). Issn: 0264-410X. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.03.079. url: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21003856>

Søgning: November 2020. Dette er en update af 2014 Agency for Healthcare Research and Quality review

Inkluderede forsøg: 338 forsøg rapporteret i 518 publikationer. 35 af disse undersøger effekten af kighoste vaccination

Reviewets kvalitet: God kvalitet, omfattende materiale. Data kun fra USA. Forsøg fra medicinalindustri. Ikke så mange gengangere i andre forsøg.

**GKentzki 2017**

Gkentzi, D. et al. "Maternal vaccination against pertussis: A systematic review of the recent literature". In: Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition 102 (2017). doi: 10.1136/archdischild-2016-312341. url: <http://fn.bmj.com/content/102/5/F456.abstract>.

Søgning: MEDLINE, EMBASE, Scopus and Cochrane library. Januar 2011 til 31. Maj 2016.

Inkluderede forsøg: 27 forsøg

Reviewets kvalitet: Moderat til god kvalitet. Der er hovedsageligt trukket ned for manglende vurdering af de inkluderede forsøgs kvalitet. Der er heller ikke præsenteret resultater fra 27 forsøg, men kun 23. Dette review er inkluderet i reviewet af MaciasSaint-Gerons.

**Kandeil 2020**

Kandeil, W. et al. "A systematic review of the burden of pertussis disease in infants and the effectiveness of maternal immunization against pertussis". In: Expert Review of Vaccines 19 (2020). doi: 10.1080/14760584.2020.1791092. url: <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1791092>

Søgning: PubMed, Embase, og Cochrane Library databaser, peer-reviewed artikler publiceret mellem 1. Januar 2011 og 4 Juli 2018

Inkluderede forsøg: 11 observationelle forsøg, heraf seks kohorte forsøg, fire case-kontrol forsøg, og en tidsrækkeanalyse

Reviewets kvalitet: God kvalitet. Relativt lille review.

**MaciasSaint-Gerons 2021**

Macias Saint-Gerons, D. et al. "Adverse events associated with the use of recommended vaccines during pregnancy: An overview of systematic reviews". In: Vaccine 39 (2021). Issn: 0264-410X. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.07.048. url: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X20309798>

Søgning: Cochrane Database of Systematic Reviews og the Database of Abstracts of Reviews of Effect through The Cochrane Library samt MEDLINE og EMBASE frem til april 2019.

Inkluderede forsøg: Fire systematiske reviews (der omhandler t-dap) tre af de beskrevne reviews er: Furuta, McMillan og GKenzki

Reviewets kvalitet: Studie af metodisk god kvalitet

**McMillan 2017**

McMillan, Mark et al. "Safety of Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination During Pregnancy: A Systematic Review". In: Obstetrics and gynecology 129 (2017). Issn: 0029-7844.

doi: 10.1097/AOG.0000000000001888. url: [https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2017/03000/Safety\\_of\\_Tetanus,\\_Diphtheria,\\_and\\_Pertussis.25.aspx](https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2017/03000/Safety_of_Tetanus,_Diphtheria,_and_Pertussis.25.aspx).

Søgning: PubMed, EMBASE, Literature in the Health Sciences in Latin America og the Caribbean, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library, og World Health Organization fra databasens start til 5. Maj, 2016.

Inkluderede forsøg: 13 kohorter og ét RCT fra USA Europa og Europa

Reviewets kvalitet: Review af god kvalitet. Forfatteren bemærker at de inkluderer 4 kohorter med data fra Vaccine Safety Datalink (VSD) som potentielt kan have dataoverlap. De inkluderede forsøg vurderes til at have overvejende høj risiko for bias. Studiet er inkluderet i reviewet af MaciasSaint Gerons.

### **Nasser 2020**

Nasser, R. et al. "Are all vaccines safe for the pregnant traveller? A systematic review and meta-analysis". In: Journal of Travel Medicine 27 (2019). Issn: 1708-8305. doi: 10.1093/jtm/taz074. url: <https://doi.org/10.1093/jtm/taz074>.

Søgning: Pubmed

Inkluderede forsøg: 11 kohorteforsøg. Hovedsageligt fra USA og Australien samt ét studie fra England. Ca. 270.000 gravide.

Reviewets kvalitet: Moderat til god. Søgning i kun én database trækker ned

### **Nguyen 2022**

Nguyen, H.S. et al. "The optimal strategy for pertussis vaccination: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials and real-world data". In: American Journal of Obstetrics & Gynecology 226 (2022). Issn: 0002-9378. doi: 10.1016/j.ajog.2021.06.096. url: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.06.096>.

Søgning: PubMed, Embase, and the Cochrane Library databases were searched until December 2020

Inkluderede forsøg: 24 forsøg, heriblandt RCT'er kohorter og case control forsøg

Reviewets kvalitet: Godt. Der inkluderes desuden en del case control forsøg og RCT-forsøg som ikke er med i andre reviews.

### **Vygen-Bonnet 2020**

Vygen-Bonnet, S. et al. "Safety and effectiveness of acellular pertussis vaccination during pregnancy: a systematic review". In: BMC Infectious Diseases 20 (2020). Issn: 1471-2334. doi: 10.1186/s12879-020-4824-3. url: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4824-3>.

Søgning: Medline, Embase, og ClinicalTrials.gov fra Januar 1st 2010 til Januar 10th 2019

Inkluderede forsøg: 22 forsøg (14 på safety; 8 på effektivitet), 1,4 millioner gravide kvinder i safety forsøg og 855.546 mor-spædbarn-par i effekt forsøg. De fleste havde moderat eller høj risiko for bias.

Reviewets kvalitet: God kvalitet, alle inkluderede forsøg undtagen ét, går igen i andre reviews.

### Bilag 3: AMSTAR-vurdering

#### Definition af studiernes kvalitet (God, moderat, lav)

Der er ikke nogen helt specifikke krav til hvornår et review er af god kvalitet, men følgende er guidelines til vurderingerne:

- Et review af god kvalitet er karakteriseret ved at have en transparent metode med klare inklusionskriterier og en systematisk søgning af et vist omfang. Desuden skal kvaliteten af de inkluderede studier være vurderet og studiernes kvalitet skal inddrages i reviewets konklusioner. De inkluderede studier skal være beskrevet i nogen grad og der skal være lavet en grundig kvalitativ afrapportering eller meta-analyse. Studiet skal helst være baseret på en protokol eller på en anerkendt metode.
- Ved et review af moderat kvalitet skal metoden stadig være transparent, med klare inklusionskriterier og en systematisk søgning af et vist omfang. Kvaliteten af de inkluderede studier skal helst være vurderet, men hvis studiernes kvalitet ikke er tydeligt inddraget i reviewets konklusioner, kan det trække ned. Hvis ikke studiernes kvalitet er vurderet, kan det evt. trække op, hvis der er to reviewere der har lavet dataekstraktion, eller der er søgt efter "grey literature" (akademisk/videnskabelig publikation, der ikke er udgivet via forlag eller i et tidsskrift og som oftest ikke kan erhverves via boghandlere). Der skal stadig være lavet en grundig kvalitativ afrapportering eller meta-analyse og de inkluderede studier skal være præsenterede i en tabel eller lignende.
- Reviews af lav kvalitet er karakteriseret ved ikke at være tilstrækkelig transparent. Der er ikke en systematisk søgning, eller den er ikke tilstrækkelig omfattende. Forfatterne har enten ikke vurderet de inkluderede studiers kvalitet eller ikke inddraget kvaliteten i diskussionen.

For yderligere information se:

- Sundhedsstyrelsen, 2018, Metodehåndbogen, Model for udarbejdelse af nationale kliniske retningslinjer, s. 32-34: <https://www.sst.dk/-/media/Udgifter/2019/Metodehaaandbogen-2018.ashx>
- AMSTAR-vurdering: <http://amstar.ca/>

**Bilag 4: Outcome Chorioaminionitis**

ROBINS-I vurdering af de 3 observationelle studier som ikke var vurderet i reviewet af Bonnet 2020.

Study	Confounding	Participants	Classify intervention	Deviation intervention	Missing data	Measurement outcome	Selection of reporting	Overall assessment
Mohammed 2021	Moderate	Moderate	moderate	low	Serious	Serious	moderate	Serious
Fakhraei 2021	Moderate	Moderate	moderate	low	Serious	Serious	moderate	Serious
Tsen g 2022	Serious	Serious	Mod- erate	Se- rious	Se- rious	Se- rious	mode- rate	Se- rious

## Bilag 5: Effektestimater fra randomiseret studier

Outcome	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne	Sammendrag
		Kontrol	Kighostevaccination		
Chorioamniionitis	Relative risiko: 0.2 (CI 95% 0.01 - 4.21)  Baseret på data fra 687 patienter i 1 studie <sup>1</sup>	6  per 1.000  Forskkel: 5 færre pr. 1.000  (CI 95% 6 færre - 19 flere)	1  per 1.000	Meget lav  På grund af yderst alvorlig upræcist effektestimat <sup>2</sup>	Effekten på chorioamniionitis er usikker målt i et randomiseret studie-design <sup>a</sup>
Lette lokale/systemiske bivirkninger hos den gravide ved vaccination	Relative risiko: 1.3 (CI 95% 0.86 - 1.98)  Baseret på data fra 322 patienter i 3 studier <sup>3</sup>	333  per 1.000  Forskkel: 100 flere pr. 1.000 <sup>b</sup>  (CI 95% 47 færre - 326 flere)	433  per 1.000	Moderat  På grund af alvorlig inkonsistente resultater <sup>4</sup>	Kighostevaccination påvirker sandsynligvis ikke forekomsten af lette lokale/systemiske bivirkninger hos den gravide i betydelig grad
Alvorlige hændelser hos den gravide	Relative risiko: 1.44 (CI 95% 0.44 - 4.71)  Baseret på data fra 455 patienter i 4 studier <sup>5</sup>	18  per 1.000  Forskkel: 8 flere pr. 1.000 <sup>c</sup>  (CI 95% 10 færre - 67 flere)	26  per 1.000	Lav  På grund af yderst alvorlig upræcist effektestimat <sup>6</sup>	Kighostevaccination påvirker sandsynligvis ikke forekomsten af alvorlige hændelser hos den gravide i nogen grad
	Relative risiko: 0.68	202	137	Lav	Kighostevaccination påvirker

Alvorlige hændelser hos barnet	(CI 95% 0.37 - 1.24)  Baseret på data fra 1125 patienter i 4 studier <sup>7</sup>	per 1.000    per 1.000  Forskel: 65 færre pr. 1.000 <sup>d</sup>  (CI 95% 127 færre - 48 flere)	På grund af alvorlig inkonsistente resultater; på grund af alvorlig upræcist effektestimater <sup>8</sup>	sandsynligvis ikke forekomsten af alvorlige hændelser hos barnet i nogen grad
Dødfødsel	Relative risiko: 0.33 (CI 95% 0.01 - 7.85)  Baseret på data fra 832 patienter i 3 studier <sup>9</sup>	2                    1 per 1.000    per 1.000  Forskel: 1 færre pr. 1.000 <sup>e</sup>  (CI 95% 2 færre - 14 flere)	Moderat  På grund af alvorlig upræcist effektestimater <sup>10</sup>	Kighostevaccination påvirker sandsynligvis ikke forekomsten af dødfødsler
Ufrivillig abort	Relative risiko: 3.0 (CI 95% 0.13 - 69.7)  Baseret på data fra 42 patienter i 1 studie <sup>11</sup>	0                    0 per 1.000    per 1.000  Forskel: 0 færre pr. 1.000  (CI 95% 0 færre - 0 færre)	Meget lav  På grund af yderst alvorlig upræcist effektestimater <sup>12</sup>	Effekten på ufrivillig abort er usikker målt i et randomiseret studiedesign <sup>f</sup>
For tidlig fødsel	Relative risiko: 1.31 (CI 95% 0.64 - 2.69)  Baseret på data fra 1141 patienter i 5 studier <sup>13</sup>	21                    31 per 1.000    per 1.000  Forskel: 20 flere pr. 1.000 <sup>g</sup>  (CI 95% 8 færre - 36 flere)	Moderat  På grund af alvorlig upræcist effektestimater <sup>14</sup>	Kighostevaccination påvirker sandsynligvis ikke forekomsten af for tidlig fødsel

Medfødte anomalier hos barnet	<p>Relative risiko: 0.77 (CI 95% 0.32 - 1.87)</p> <p>Baseret på data fra 866 patienter i 4 studier<sup>15</sup></p>	<p>28            22 per 1.000    per 1.000</p> <p>Forskel: 6 færre pr. 1.000<sup>h</sup></p> <p>(CI 95% 19 færre - 24 flere)</p>	<p>Moderat</p> <p>På grund af alvorlig upræcist effekttestimat<sup>16</sup></p>	<p>Kighostevaccination påvirker sandsynligvis ikke forekomsten af for medfødte anomalier hos barnet</p>
Antistofrespons hos den gravide	<p>Målt med: Gennemsnitlige koncentration af IgG antistof mod pertussis toxin i blodet målt ved fødslen</p> <p>Skala: -</p> <p>Baseret på data fra 255 patienter i 3 studier<sup>17</sup></p>	<p>Forskel: SMD 1.0 højere<sup>i</sup></p> <p>(CI 95% 0.74 højere - 1.27 højere)</p>	<p>Høj</p>	<p>Kighostevaccination af den gravide øger antistofresponsen hos den gravide</p>
Antistofrespons hos barnet ved fødslen	<p>Målt med: Gennemsnitlige koncentration af IgG antistof mod pertussis toxin målt i navlestreng ved fødsel</p> <p>Skala: -</p> <p>Baseret på data fra 736 patienter i 6 studier<sup>18</sup></p>	<p>Forskel: SMD 2.06 højere<sup>i</sup></p> <p>(CI 95% 1.33 højere - 2.80 højere)</p>	<p>Høj</p>	<p>Kighostevaccination af den gravide øger antistofresponsen hos barnet ved fødslen</p>
Antistofrespons hos barnet inden	<p>Målt med: Gennemsnitlige koncentration af IgG antistof mod</p>		<p>Høj</p>	<p>Kighostevaccination af den gravide øger antistofresponsen</p>

kighostevaccine af barnet	<p>pertussis toxin i blodet, målt 1 måned før første dosis af den primære vaccination</p> <p>Skala: -</p> <p>Baseret på data fra 1145 patienter i 6 studier<sup>19</sup></p>	<p>Forskel: SMD 1.39 højere<sup>k</sup></p> <p>(CI 95% 0.94 højere - 1.84 højere)</p>		<p>hos barnet inden første kighostevaccination af barnet</p>
Antistofrespons hos barnet efter kighostevaccination af barnet	<p>Målt med: Gennemsnitlige koncentration af IgG antistof mod pertussis toxin i blodet, målt 1 måned efter den sidste dosis af den primære vaccination</p> <p>Skala: -</p> <p>Baseret på data fra 1170 patienter i 6 studier<sup>20</sup></p>	<p>Forskel: SMD 0.55 lavere<sup>l</sup></p> <p>(CI 95% 0.82 lavere - 0.27 lavere)</p>	<p>Moderat</p> <p>På grund af alvorlig inkonsistente resultater<sup>21</sup></p>	<p>Kighostevaccination af den gravide nedsætter sandsynligvis antistofresponsen hos barnet efter kighostevaccination af barnet</p>
Maternal dødsfald	<p>Baseret på data fra 687 patienter i 1 studie<sup>22</sup></p>	<p>Der var ingen forekomst af dødsfald blandt mødrene i hverken intervention eller kontrolgruppen<sup>m</sup></p>	<p>Lav</p> <p>På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater<sup>23</sup></p>	<p>Kighostevaccination påvirker muligvis ikke forekomsten af maternale dødsfald</p>
Spædbarnsdød	<p>Baseret på data fra 729 patienter i 2 studier<sup>24</sup></p>	<p>Der var ingen forekomst af spædbarnsdød i hverken intervention eller kontrolgruppen<sup>n</sup></p>	<p>Lav</p> <p>På grund af meget alvorlig upræcist effektestimater<sup>25</sup></p>	<p>Kighostevaccination påvirker muligvis ikke forekomsten af spædbarnsdød</p>

1. Perrett 2020 [42].

2. Upræcist effektestimater: yderst alvorligt. Bredt konfidensinterval; Kun 1 studie;



3. Perez 2017 [43], Munoz 2014 [41], Hoang 2016 [40]
4. Inkonsistente resultater: alvorligt. I2 = 46%;
5. Sompagdee 2020 [45], Munoz 2014 [41], Hoang 2016 [40], Halperin 2018 [39]
6. Upræcist effektestimat: yderst alvorligt. Bredt konfidensinterval;
7. Perrett 2020 [42], Munoz 2014 [41], Halperin 2018 [39], Barug 2019 [44]
8. Inkonsistente resultater: alvorligt. I2 = 78%; Upræcist effektestimat: alvorligt. Bredt konfidensinterval;
9. Sompagdee 2020 [45], Perrett 2020 [42], Hoang 2016 [40].
10. Upræcist effektestimat: alvorligt. Bredt konfidensinterval;
11. Sompagdee 2020 [45]
12. Upræcist effektestimat: yderst alvorligt. Bredt konfidensinterval; Kun 1 studie; Få deltagere og events;
13. Sompagdee 2020 [45], Perrett 2020 [42], Munoz 2014 [41], Hoang 2016 [40], Halperin 2018 [39]
14. Upræcist effektestimat: alvorligt. Bredt konfidensinterval;
15. Sompagdee 2020 [45], Perrett 2020 [42], Munoz 2014 [41], Hoang 2016 [40]
16. Upræcist effektestimat: alvorligt. Bredt konfidensinterval;
17. Munoz 2014 [41], Hoang 2016 [40], Barug 2019 [44].
18. Munoz 2014 [41], Hoang 2016 [40], Halperin 2018 [39], Barug 2019 [44], Perrett 2020 [42], Perez 2017 [43]
19. Halperin 2018 [39], Barug 2019 [44], Perrett 2020 [42], Perez 2017 [43], Munoz 2014 [41], Hoang 2016 [40]
20. Perrett 2020 [42], Perez 2017 [43], Munoz 2014 [41], Hoang 2016 [40], Halperin 2018 [39], Barug 2019 [44]
21. Inkonsistente resultater: alvorligt. I2 = 77 %;
22. Perrett 2020 [42]
23. Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Ingen events; Kun 1 studie;
24. Perrett 2020 [42], Sompagdee 2020 [45]
25. Upræcist effektestimat: meget alvorligt. Ingen events;
  - a) Tallet er taget direkte fra det primære studie. Se Bilag 6 for data fra observationelle studier
  - b) Tallene er taget direkte fra primærstudierne.
  - c) Tallene er ekstraheret direkte fra primærstudierne.
    - Halperin 2018 [39]: Ingen af de observerede SAE menes at være vaccine-relateret
      - Vaccine group: congestive heart failure (1)
      - Control group: pulmonary embolism (1)
    - Hoang 2016 [40]: Ingen causal information.
      - Vaccine group: Hospitalisation due to fever (1) and fatigue (1) one day after vaccine
      - Control: preterm delivery with stillbirth.
    - Munoz 2014 [41]: Ingen af de observerede SAE menes at være vaccine-relateret
      - Vaccine group: Fetal distress with need of cesarean (1), pancreatitis (1), appendicitis (1)
      - Control group: preterm labour in need of hospitalisation.
    - Sompagdee 2020 [45]: Ingen af de observerede SAE menes at være vaccine-relateret
      - Both groups: threatened preterm labour resulting in hospitalization.
  - d) Tallene er taget direkte fra reviewet af Nguyen 2022 [62] (figur 4 i denne). Se appendix 1 for overblik. Ingen af de rapporterede SAE fundet hos barnet menes at være relateret til vaccinen.
  - e) Tallene er taget direkte fra primærstudierne. Risk difference: - 0.0002 (95% CI -0.0059, 0.0054), p = 0.94. I absolutte tal svarende til 0 pr. 1000 i interventionsgruppen og 2 pr. 1000 i kontrolgruppen (95% CI 6 færre til 5 flere). Der blev kun observeret 1 dødsfald i kontrolgruppen i studiet af Hoang 2016[40]. Der var ingen af de inkluderet studier som rapporterede om dødsfald i interventionsgruppen.
  - f) Tallet er taget direkte fra primærstudiet. Se Bilag 6 for data fra observationelle studier
  - g) Tallene er taget fra reviewet af Vygen-Bonnet 2020 [94] og opdateret med tal fra primærstudierne af Sompagdee 2020 [45] og Perrett 2020 [42]. Resultatet er påvirket af bias grundet meget små studier. I forsøget på at regulere for dette kan der laves en fixed-effect analyse. En fixed-effect analyse på disse tal viser tilsvarende ingen effekt af vaccinen på for tidlig fødsel (RR 1.01, 95% CI 0.51 – 2.01, p = 0.97)
  - h) Tallene er taget fra reviewet af Vygen-Bonnet 2020[94] og opdateret med tal fra primærstudierne af Sompagdee 2020 [45] og Perrett 2020 [42]
  - i) Tallene er taget direkte fra reviewet af Furuta 2017 [95] (Tabel 2 i denne). Analysen er opdateret med tal fra Barug 2019 [44] (selv ekstraheret). Data er angivet som SMD (standardized mean difference) eftersom at koncentration af antistof blev målt på forskellig vis på tværs af studierne. Enheden bliver nu angivet i standardafvigelse.
  - j) Tallene er taget direkte fra reviewet af Nguyen 2022 [62] (supplementary figure 3 i denne), uden yderligere tilføjelse af studier. Kommentar fra reviewet ift. omregning af data (angivet på

s. 3, øverste kolonne): "As most studies reported the geometric mean concentration for levels of antibodies, we converted these to natural logarithm and, hence, from log-normal to normal distributions for all studies. Moreover, as the studies used different assays to measure antibody levels, the immunogenicity of the pertussis vaccine was reported as standardized mean differences (SMDs) and 95% CIs, calculated using the inverse variance method".

- k) Tallene er taget direkte fra reviewet af Nguyen 2022 [62], uden yderligere tilføjelse af studier. Se ovenstående kommentar. OBS! Reviewet af Nguyen 2022 [62] har en oversigt over hvornår primærvaccinen gives, baseret hvad man normalt gør i det pågældende land hvor studiet stammer fra (Tabel 2 i reviewet)
- l) Tallene er taget direkte fra reviewet af Nguyen 2022 [62], uden yderligere tilføjelse af studier. Se ovenstående kommentar.
- m) Tallet er taget direkte fra primærstudiet. Maternal dødsfald. Risk difference: 0.0000 (95 % CI -0.0057, 0.0057).  $p = 1.00$ . I absolutte tal svarende til 0 pr. 1000 i hver gruppe (95% CI 6 færre til 6 flere). Se desuden Bilag 6 for data fra observationelle studier.
- n) Tallene er taget direkte fra primærstudierne. Spædbarnsdød. Risk difference: 0.0000 (95 % CI -0.0057, 0.0057).  $p = 1.00$ . I absolutte tal svarende til 0 pr. 1000 i hver gruppe (95% CI 6 færre til 6 flere)

**Bilag 6: Effektestimater fra observationelle studier**

Outcome	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne	Sammendrag
		Kontrol	Kighostevaccination		
Chorioaminionitis	Relative risiko: 1.3 (CI 95% 1.19 - 1.41)  Baseret på data fra 2003980 patienter i 8 studier <sup>1</sup>	23  per 1.000	30  per 1.000	Meget lav  På grund af alvorlig risiko for bias <sup>2</sup>	Kighostevaccination øger muligvis forekomsten af chorioaminionitis i nogen grad
Ufrivillig abort	Relative risiko: 1.05 (CI 95% 0.93 - 1.18)  Baseret på data fra 132722 patienter i 1 studier <sup>3</sup>	174  per 1.000	183  per 1.000	Lav	Kighostevaccination påvirker muligvis ikke forekomsten af ufrivillig abort
Maternal dødsfald	Relative risiko: 2.46 (CI 95% 0.1 - 60.39)  Baseret på data fra	0  per 1.000	0  per 1.000	Meget lav  På grund af alvorlig upræcist effektestimat <sup>5</sup>	Kighostevaccination påvirker muligvis ikke forekomsten af maternale dødsfald

	71008 patienter i 2 studier <sup>4</sup>			
Tilfælde af kighoste hos spædbarnet (alder 0 til 3 måneder)	Relative risiko: 0.34 (CI 95% 0.25 - 0.48)  Baseret på data fra 222910 patienter i 7 studier <sup>6</sup>	2 per 1.000  1 per 1.000  Forskkel: 1 færre pr. 1.000 <sup>d</sup> (CI 95% 2 færre - 1 færre)	Lav	Kighostevaccination til gravide nedsætter muligvis forekomsten af kighoste hos spædbarnet i nogen grad
Spædbarnsdød grundet kighoste (alder 0 til 3 måneder)	Relative risiko: 0.59 (CI 95% 0.08 – 4.50)  Baseret på data fra 243 patienter i 1 studie <sup>7</sup>	28 per 1.000  48 per 1.000  Forskkel: 20 færre pr. 1.000 (CI 95% 44 færre – 168 flere)	Meget lav  På grund af alvorlig upræcist effektestimat <sup>8</sup>	Effekten på spædbarnsdød er usikker
Indlæggelser grundet kighoste hos spædbarnet (alder 0 til 3 måneder)	Baseret på data fra 654 patienter i 2 studier <sup>9</sup>	Odds ratio 0.25 (CI 95% 0.14 - 0.42) <sup>f</sup>	Lav	Kighostevaccination til gravide nedsætter muligvis forekomsten af kighosterelateret indlæggelser hos spædbarnet i nogen grad

1. Fakhraei 2021 [63], DeSilva 2017 [47], Berenson 2016 [46], Tseng 2022 [64], Morgan 2015 [51], Mohammed 2021 [50], Layton 2017 [49], Griffin 2018 [48]
2. Risiko for bias: alvorligt
3. Hall 2020 [66]
4. Sancovski 2019 [67], Griffin 2018 [48].
5. Upræcist effektestimat: alvorligt. Bredt konfidensinterval; Få events;

6. Skoff 2017 [57], Saul 2018 [56], Fernandes 2019 [55], Dabrera 2015 [54], Bellido-Blasco 2017 [53], Baxter 2017 [52], Winter 2017b [58].
  7. Amirthalingam 2016 [60]
  8. Upræcist effektestimant: alvorligt. Kun 1 studie, antal events samt antal patienter inkluderet er upræcist beskrevet
  9. Saul 2018 [56], Winter 2017a [59]
- a)** Tallene er taget direkte fra reviewet af Andersen 2022 [61], og opdateret med tal fra studierne af Tseng 2022 [64] og Fakhaeri 2021 [63]. Risiko for bias vurdering ved brug af ROBINS-I er taget fra reviewet af Vygen-Bonnet 2020 [94] (se supplementary tabel 2 i denne). Tre er studierne har vi selv vurderet ved brug af ROBINS-I (Fakhrarei 2021 [63], Mohammed 2021 [50] og Tseng 2022 [64]). Se appendix 2.
  - b)** Tallet er taget direkte fra primærstudiet
  - c)** Tallene er taget direkte fra primærstudierne. Risk difference: - 0.0000 (95% CI -0.0002, 0.0002).  $p = 0.85$ . Svarende til 0 pr. 100.000 i interventionsgruppen og 2 pr. 100.000 i kontrolgruppen (95% CI 20 færre til 20 flere)
  - d)** Tallene er taget direkte fra reviewet af Nguyen 2022 [62] (Figur 2 i denne)
  - e)** Tallet taget direkte fra primærstudiet
  - f)** Tallene er taget direkte fra primærstudierne. Justeret analyse viser samme tendens, men er dog ikke signifikant. OR 0.19 (95% CI 0.03 – 1.16),  $p = 0.07$  (bygger på 420 patienter i 2 studier)

### Bilag 7: Metaanalyser

Figure 1 (Analysis 1.1)

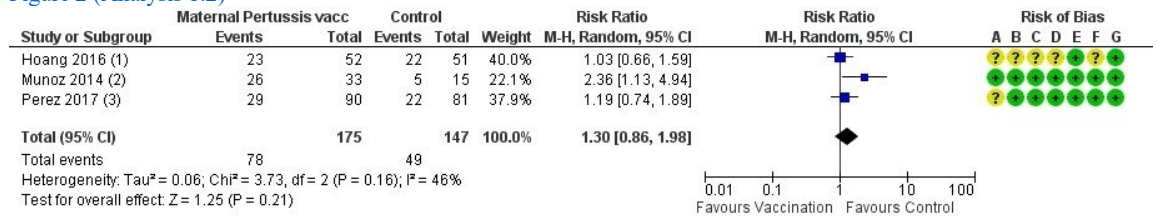


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

### Chorioaminionitis (Randomised study)

Figure 2 (Analysis 1.2)



Footnotes

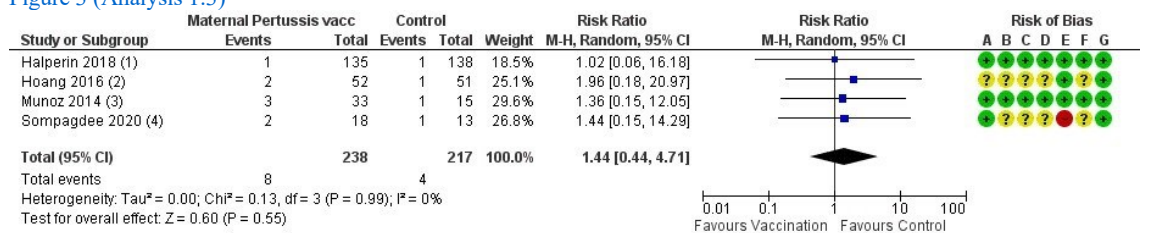
- (1) Control: tetanus vaccine
- (2) Control: Saline injection
- (3) Control: Saline injection

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

### Mothers: Local/systemic reactions.

Figure 3 (Analysis 1.3)



Footnotes

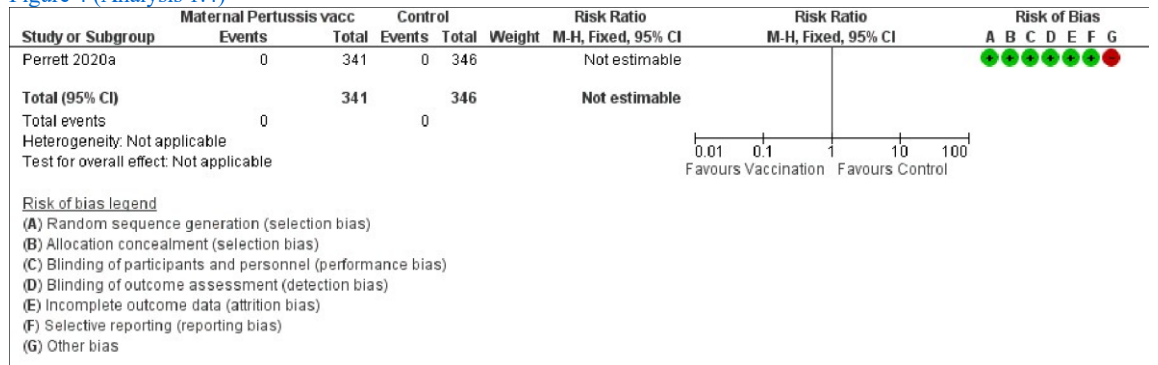
- (1) Vaccine: congestive heart failure. Control: pulmonary embolism
- (2) Vaccine: Hospitalisation due to fever (1) and fatigue (1). Control: stillbirth
- (3) Vaccine: fetal distress, pancreatitis, appendicitis. Control: hospitalised due to preterm labour
- (4) Both groups Threatened preterm labor resulting in hospitalization

Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

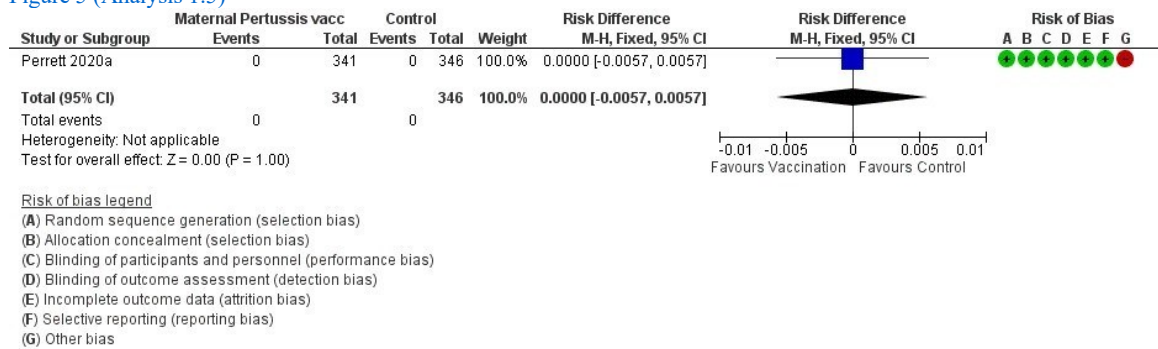
### Mothers: Serious adverse events.

Figure 4 (Analysis 1.4)



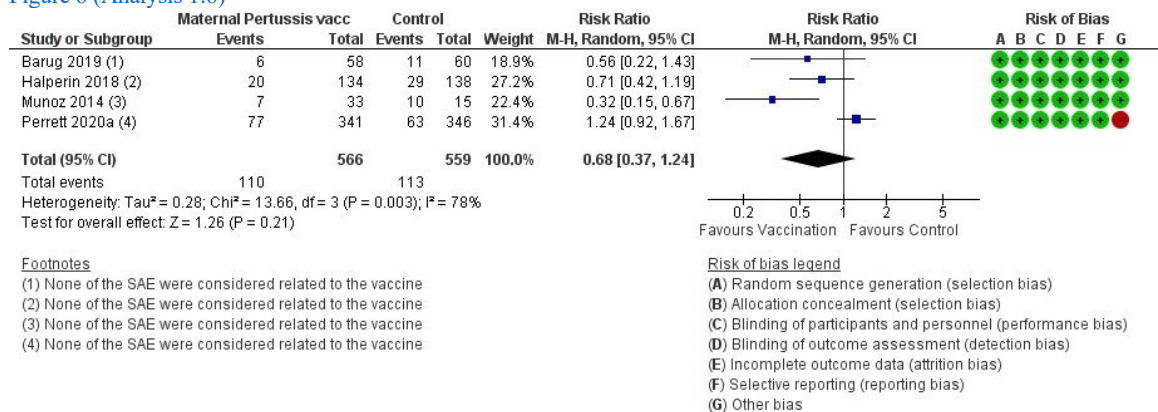
Maternal death.

Figure 5 (Analysis 1.5)



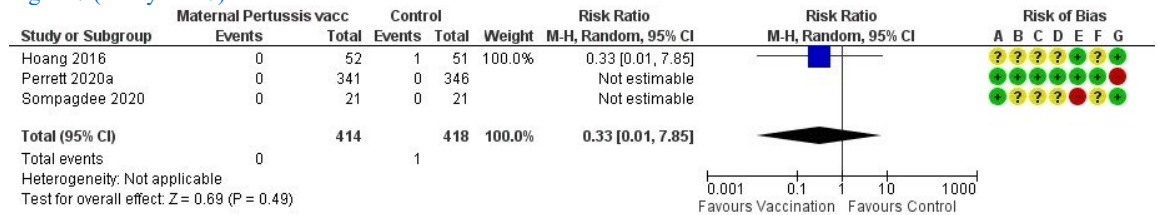
Maternal death - risk difference.

Figure 6 (Analysis 1.6)



Infants: Serious adverse events.

Figure 7 (Analysis 1.7)

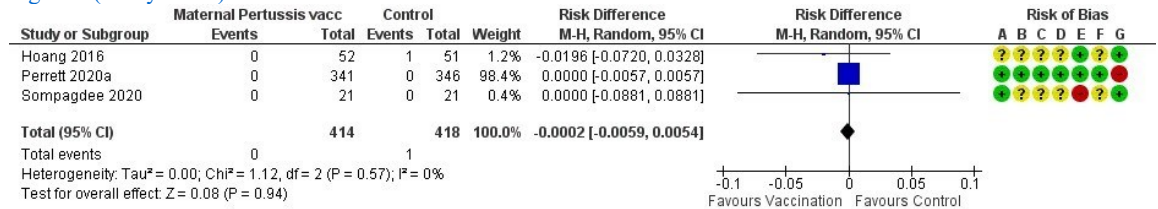


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Stillbirth.

Figure 8 (Analysis 1.8)

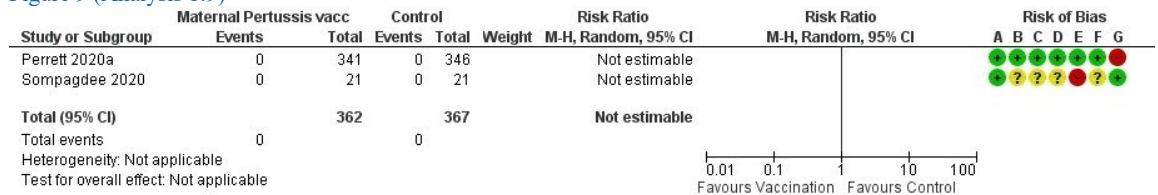


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Stillbirth - risk difference.

Figure 9 (Analysis 1.9)



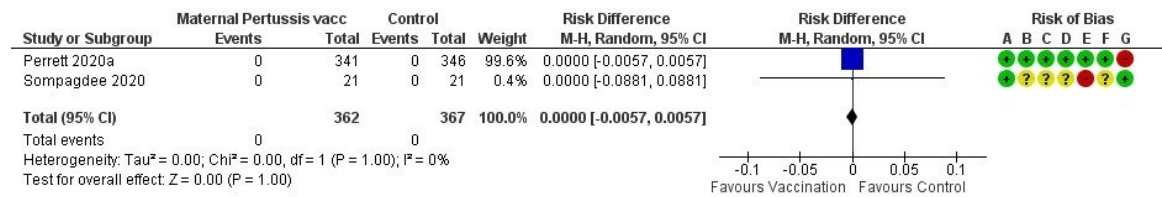
Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Neonatal death.



Figure 10 (Analysis 1.10)

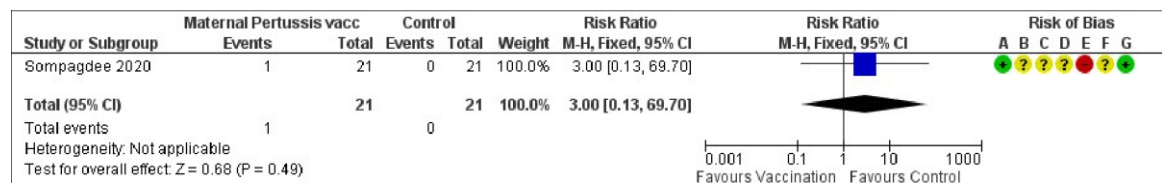


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Neonatal death - risk difference.

Figure 11 (Analysis 1.11)

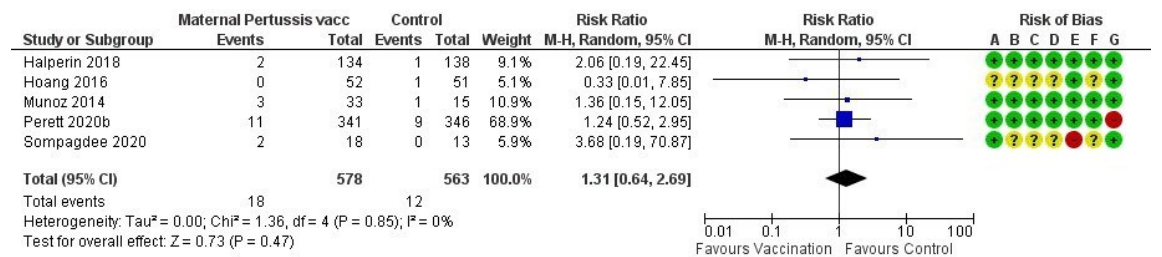


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Spontaneous abortion. Fi-

Figure 12 (Analysis 1.12)

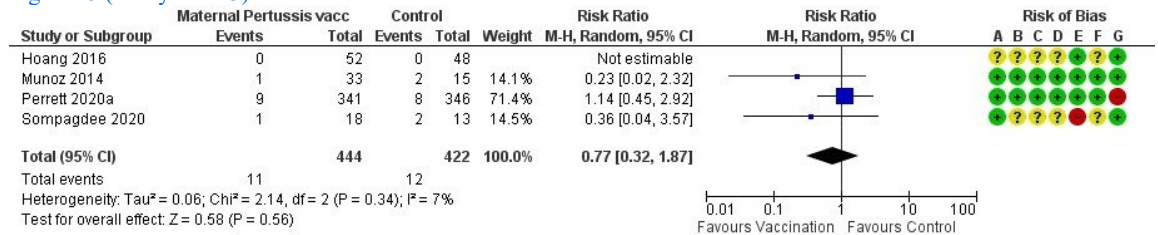


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Preterm birth.

Figure 13 (Analysis 1.13)

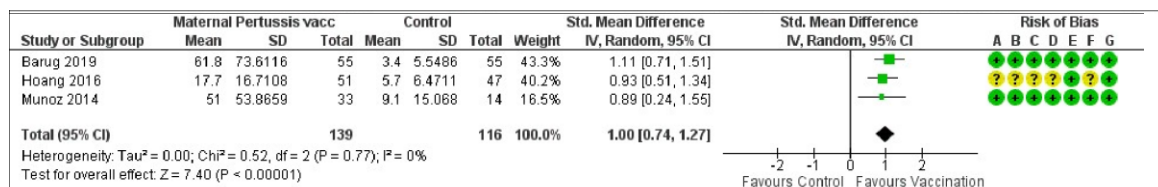


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Congenital anomalies.

Figure 14 (Analysis 1.14)

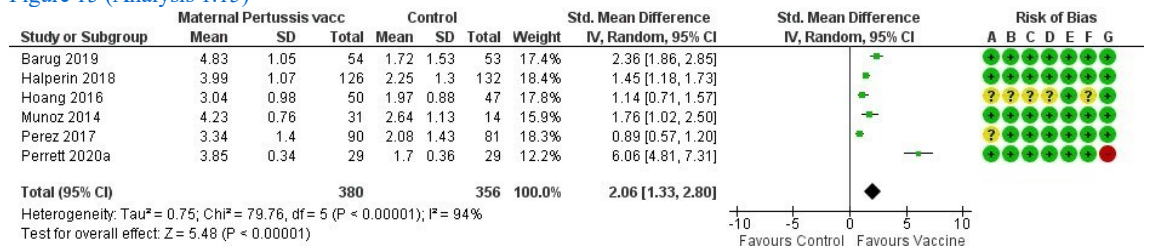


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Mothers: Level of IgG antibodies against pertussis toxin in blood at birth.

Figure 15 (Analysis 1.15)

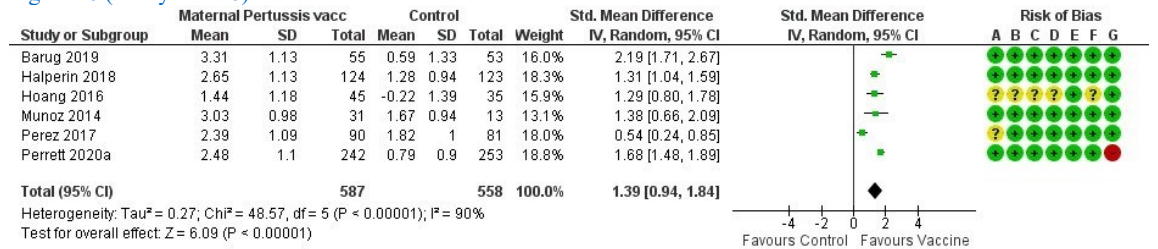


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Infants: Level of IgG antibodies against pertussis toxin in umbilical cord.

Figure 16 (Analysis 1.16)

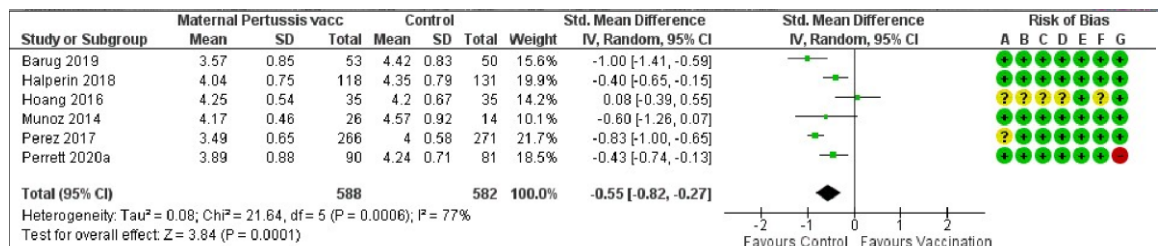


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Infants: Level of IgG antibodies against pertussis toxin in blood 1 month before first dose of primary vaccine.

Figure 17 (Analysis 1.17)

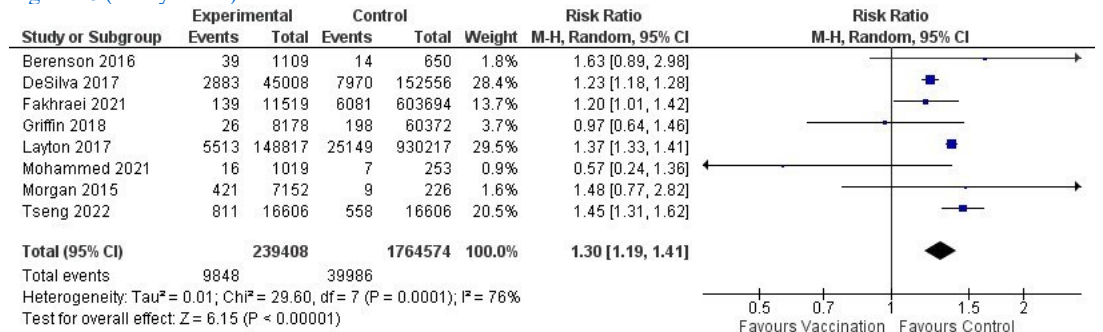


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Infants: Level of IgG antibodies against pertussis toxin in blood 1 month after the final dose of primary vaccine.

Figure 18 (Analysis 2.1)



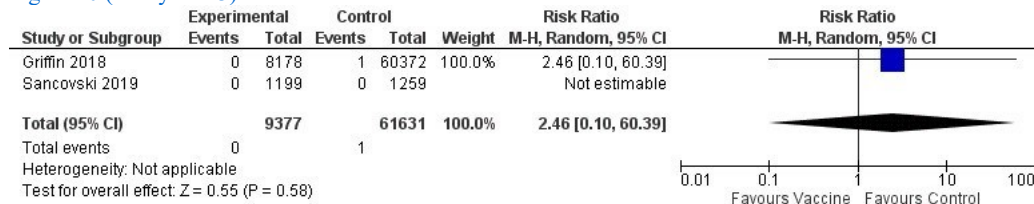
Chorioaminionitis (Observational studies)

Figure 19 (Analysis 2.2)



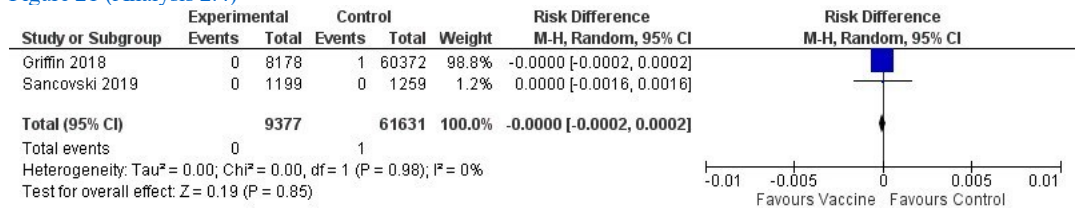
Spontaneous abortion (Observational studies)

Figure 20 (Analysis 2.3)



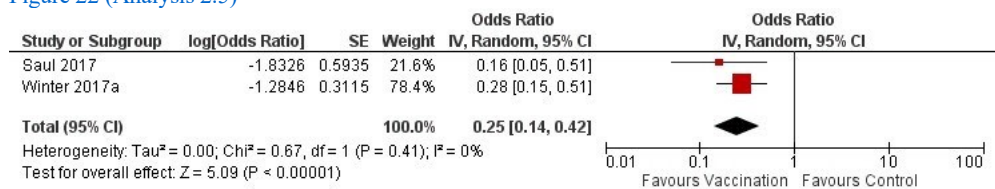
Maternal death (Observational studies)

Figure 21 (Analysis 2.4)



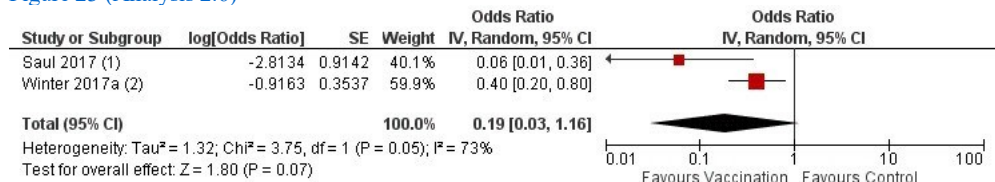
Maternal death - risk difference (Observational studies)

Figure 22 (Analysis 2.5)



Hospitalization due to pertussis in infants aged 0 to 3 months.

Figure 23 (Analysis 2.6)

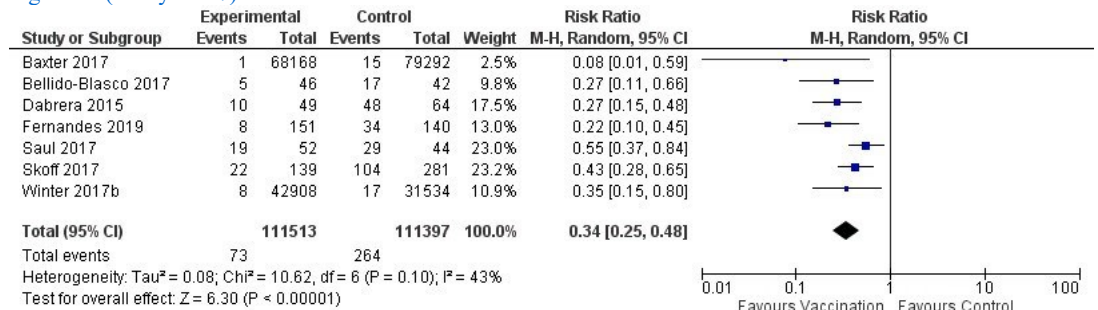


Footnotes

- (1) Adjusted for infant vaccination, breastfeeding status, gender and household size
- (2) Adjustment for the infant's chronological and gestational age and receipt of DTaP

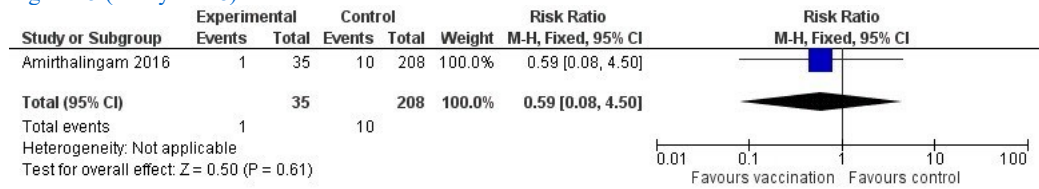
Hospitalization due to pertussis in infants aged 0 to 3 months - adjusted analysis  
(Observational studies)

Figure 24 (Analysis 2.7)



Pertussis in infants aged 0 to 3 months (Observational studies)

Figure 25 (Analysis 2.8)



Death due to pertussis (observational studies)

**Bilag 8: Oversigt over interventioner og outcomes i de inkluderede primærstudier**

<b>Rando- mized studies</b>	<b>Name</b>	<b>Intervention</b>	<b>Control</b>	<b>Primary outcome</b>
	Barug 2019	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine after giving birth	Immunogeneity
	Halperin 2018	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine (Adacel)	Tetanus-diphtheria (Td) vaccine	Safety, immunogeneity
	Hoang 2016	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine (Adacel)	Tetanus vaccine	Immunogeneity
	Munoz 2014	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine (Adacel)	Placebo (salt water)	Safety, immunogeneity
	Perrett 2020	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine	Placebo (salt water)	Safety, immunogeneity
	Perez 2017	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine	Placebo (salt water)	Safety, immunogeneity
	Somapagdee 2020	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine	Tetanus-diphtheria (Td) vaccine	Immunogeneity



<b>Observational studies</b>	<b>Name</b>	<b>Intervention</b>	<b>Control</b>	<b>Primary outcome</b>
	Baxter 2017	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine.  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	Cases of pertussis
	Bellido-Blasco 2016	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	Pertussis at < 2 months of age; pertussis related hospitalization
	Dabrera 2015	Acellular pertussis vaccine  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to acellular pertussis vaccine	Cases of pertussis
	Fernandes 2019	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine.  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	Cases of pertussis
	Saul 2018	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine  (Boostrix)	Not exposed to Tdap vaccine	Severity of pertussis, hospitalisation due to pertussis
	Skoff 2017	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis	Not exposed to Tdap vaccine	Hospitalisation due to pertussis

		(Tdap) vaccine.  (Boostrix or Adacel or unspecified vaccine brand)		
	Berenson 2016	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine.  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	chorioamnionitis, postpartum endometritis, preterm delivery, preterm premature rupture of membranes, induced labor, and mode of delivery, low birth weight, very low birth weight, small for gestational age, 5-minute Apgar score, birth defects, and neonatal intensive care unit admission
	DeSilva 2017	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine.  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	Chorioamnionitis, Neonatal sepsis, neonatal pneumonia, newborn convulsions
	Griffin 2018	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis	Not exposed to Tdap vaccine	Preterm labour; pre-eclampsia; pre-eclampsia



		(Tdap) vaccine.  (Boostrix)		with severe features; eclampsia; gestational hypertension; fetal growth restriction; or post-partum haemorrhage
	Layton 2017	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine.  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	Acute safety endpoints in 0–42 days after vaccination; obstetrical and perinatal complications
	Mohammed 2021	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine.  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	Gestational hypertension, preeclampsia, chorioamnionitis and/or funisitis, pre-delivery hospitalisation due to acute respiratory infections or influenza-like illness, premature rupture of membranes, placental abruption, spontaneous preterm birth and preterm birth. Small

				for gestational age, low birth-weight, Apgar scores at 1 and 5 min, neonatal care unit admissions, respiratory distress and mechanical ventilation
	Morgan 2015	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine.  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	Delivery and Neonatal Outcomes in general (no pre-specified primary outcomes)
	Sancovski 2019	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine  (Refortrix, the brand name of Boostrix in Brazil)	Not exposed to Tdap vaccine	Gestational diabetes, pregnancy-related hypertension, and pregnancy hemorrhage, preterm birth and small for gestational age
	Hall 2020	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	Spontaneous abortion, preeclampsia, preterm labour and birth. Low birth weight, birth defects.

	Amirthalingam 2016	Either diphtheria–tetanus–5-component acellular pertussis–inactivated polio vaccine (dT5aP-IPV) or diphtheria–tetanus–3-component acellular pertussis–inactivated polio vaccine (dT3aP-IPV).  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap-IPV vaccine	Laboratory confirmed pertussis, pertussis related deaths
	Winter 2017a	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	Severity of pertussis, risk of hospitalisation and intensive care unit admission
	Winter 2017b	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	Pertussis in infants below 8 weeks of age
	Fakhraei 2021	Tetanus–diphtheria–acellular pertussis (Tdap) vaccine  (Vaccine brand not specified)	Not exposed to Tdap vaccine	Preterm birth and stillbirth
	Tseng 2022	Tetanus–diphtheria–acellular	Not exposed to Tdap vaccine	Preeclampsia/eclampsia, intrauterine infection

		pertussis (Tdap) vaccine  (Boostrix)		such as cho- rioamnionitis and endo- metritis, small for gestational age (SGA), and preterm delivery
--	--	---	--	--

**Bilag 9: Sundhedsøkonomisk evaluering****Table A.1– Gennemsnitligt antal smittede fordelt indlagte og ikke-indlagte og på alder i måneder – Gennemsnit på tværs af alle år fra 2012-2019**

Alder i mdr.	Nuværende smittede			Smittede under ny vaccine-strategi			Undgåede smittede		
	Indlagte	Ikke-indlagte	Total	Indlagte	Ikke-indlagte	Total	Indlagte	Ikke-indlagte	Total
0	10,1	0,9	11,0	4,7	0,4	5,1	5,5	0,5	5,9
1	15,5	1,4	16,9	7,1	0,6	7,8	8,4	0,7	9,1
2	15,5	2,5	18,0	7,1	1,1	8,3	8,4	1,4	9,7
3	12,4	2,9	15,3	3,5	4,9	8,4	8,9	-	6,9
4	8,1	4,4	12,5	2,9	4,8	7,6	5,3	-	4,9
5	3,5	4,9	8,4	0,9	2,5	3,4	2,6	2,4	5,0
6	2,9	4,8	7,6	0,9	2,5	3,4	2,0	2,3	4,3
7	1,0	3,4	4,4	0,9	2,5	3,4	0,1	0,9	1,0
8	1,8	2,8	4,5	0,9	2,5	3,4	0,9	0,3	1,1
9	1,8	3,9	5,6	0,9	2,5	3,4	0,9	1,4	2,3
10	1,0	4,5	5,5	0,9	2,5	3,4	0,1	2,0	2,1
11	1,1	3,1	4,3	0,9	2,5	3,4	0,3	0,6	0,9
<b>Total</b>	<b>74,6</b>	<b>39,3</b>	<b>113,9</b>	<b>31,4</b>	<b>29,3</b>	<b>60,7</b>	<b>43,2</b>	<b>9,9</b>	<b>53,2</b>
0-3 mdr.	41,1	4,8	45,9	18,9	2,2	21,1	22,2	2,6	24,8

Kilde: Statens Serum Institut

**Tabel A.2 – Fødsler fordelt på årstal**

	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	Gns.
<b>Antal fødsler</b>	57.713	55.687	56.741	58.184	61.695	61.249	61.273	58.935

Kilde: esundhed.dk – Det medicinske fødselsregister

**Tabel A.3 – Fordelingen af DRG-koder for spædbørn under 1 år, der i 2016 fik aktionsdiagnosen kighoste (DA37)**

DRG-gruppe	DRG-navn	2020 takst	2022 takst
03MP07	Operationer på hoved og hals, kategori 3	33.101 kr.	34.001 kr.
04MA21	Bronkit og astma, pat. 0-17 år, komplicerede	32.397 kr.	33.278 kr.
04MA22	Bronkit og astma, pat. 0-59 år	14.643 kr.	15.041 kr.
04MA23	Symptomer fra luftveje	17.830 kr.	18.315 kr.
04MA26	Observation for sygdom i åndedrætsorganerne	24.126 kr.	24.782 kr.
04MA99	MDC04 1-dagsgruppe, pat. 0-6 år	2.236 kr.	2.297 kr.
06PR04	Endoskopi el. intubation i øvre mavetarmreg.	5.370 kr.	5.516 kr.
15MA01	Andre sygdomme i perinatalperioden	17.352 kr.	17.824 kr.
15MP13	Børn med GA 32-35 uger, Mindre kompliceret	55.338 kr.	56.842 kr.
15MP17	Børn med GA over 36 uger, Mindre kompliceret	12.440 kr.	12.778 kr.
26MP10	Intensiv gruppe II: Tiltagende alvorligt organgsvigt i et organ	287.357 kr.	295.168 kr.
30PR18	Røntgenundersøgelse (alm), ukompliceret	507 kr.	521 kr.
65TE01	Telefon- og email konsultation, samt skriftlig kommunikation ved prøvesvar	129 kr.	133 kr.
70AK01	Lette akutte kontakter	286 kr.	294 kr.
70AK02	Småskader	483 kr.	496 kr.
70UA03	Assistancer fra specialer, som ikke afregnes eller ikke kan afregnes, da proceduren ikke er takstbærende.	0 kr.	0 kr.

Kilde: DRG-udtræk fra Sundhedsdatastyrelsen

**Sundhedsstyrelsen**  
Islands Brygge 67  
2300 København S

[www.sst.dk](http://www.sst.dk)

**Sundhed for alle** ♥ + ●