



# VACCINATION MOD ROTAVIRUS

– en medicinsk teknologivurdering

2012



## Vaccination mod rotavirus – en medicinsk teknologivurdering

© Sundhedsstyrelsen, 2012.

URL: <http://www.sst.dk/mtv>

Emneord: teknologi, patient, borger, organisation, økonomi, sundhedsøkonomi, sundhedstjenesteforskning, medicinsk teknologivurdering, MTV, rota, rotavirus, vaccination, diarré, vaccinationsprogram, vaccine, akut maveinfektion, børnevaccinationsprogram, evidens

Sprog: Dansk med engelsk sammenfatning

Format: pdf

Version 1,0

Versionsdato: 22. maj 2012

Udgivet af Sundhedsstyrelsen, juni 2012

Kategori: Faglig rådgivning

Design af rapportskabelon: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S

Opsætning af rapport: Rosendahls-Schultz Grafisk A/S

Layout af forside: Wright Graphics

Elektronisk ISSN: 1399-2481

Denne rapport citeres således:

Sundhedsstyrelsen

Vaccination mod rotavirus – en medicinsk teknologivurdering

København: Sundhedsstyrelsen 2012

Medicinsk Teknologivurdering 2012; 14(1)

---

Serietitel: Medicinsk Teknologivurdering

Redaktion: Diana Reerman & Line Holt

---

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Axel Heides Gade 1

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

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

Reporten kan downloades fra [www.sst.dk](http://www.sst.dk) under udgivelser

# Indhold

Hvad er Medicinsk Teknologivurdering?	6
Sammenfatning	7
Summary	19
Projektgruppe	32
Rapportens opbygning	34
Ordliste	35
<b>1 Introduktion</b>	<b>37</b>
1.1 Baggrund	37
1.2 Formål og MTV-spørgsmål	38
1.3 Målgruppe	38
1.4 Afgrænsning	38
1.5 Metode	39
<b>2 Om rotavirus</b>	<b>40</b>
2.1 Biologiske karakteristika ved rotavirus	40
2.2 Sygdomsforløb og smitteforhold	40
2.3 Alvorligheden af rotavirusinfektion	41
2.4 Forekomst af rotavirus og kontakter til sundhedsvæsenet	42
2.4.1 Forekomst i Danmark	42
2.4.2 Kontakter til sundhedsvæsenet	42
2.4.3 Dødelighed	46
2.5 Risikofaktorer for rotavirus infektion	46
2.6 Vacciner mod rotavirus	47
2.6.1 Udvikling af vacciner mod rotavirus	47
2.6.2 Godkendte vacciner	48
2.6.3 Bivirkninger	49
2.7 Det danske vaccinationsprogram og forebyggende børneundersøgelser	49
2.7.1 Børnevaccinationsprogrammet	49
2.7.2 Forebyggende børneundersøgelser	50
2.7.3 Tilslutningen til børnevaccinationer	50
2.7.4 Overvågning af vaccinationens programmet	51
2.7.5 Formålet med vaccinationsprogrammet	51
2.7.6 Vaccination mod rotavirus i Danmark i dag	51
<b>3 Teknologi</b>	<b>52</b>
3.1 Metode	52
3.1.1 Systematisk litteratursøgning – sekundær litteratur	52
3.1.2 Systematisk litteratursøgning – primær litteratur	53
3.2 Litteraturgrundlag	54
3.2.1 Effekt i kontrollerede forsøg (efficacy)	54
3.3 Resultater	58
3.3.1 MTV-spørgsmål 1 om bedre sundhed	58
3.3.2 MTV spørgsmål 2 om bivirkninger	62
3.3.3 MTV spørgsmål 3 om interaktion	63
3.4 Diskussion af resultater	66
3.5 Kapitelsammenfatning	67
<b>4 Borgerperspektivet</b>	<b>69</b>
4.1 Metode	69
4.1.1 Litteraturgennemgang	69
4.1.2 Om fokusgruppedesign og metode	71
4.2 Resultater og diskussion af fokusgruppeundersøgelsen	72
4.2.1 MTV-spørgsmål 1: Forældres holdninger til børnevaccination	72

4.2.2	MTV-spørgsmål 2: Forældres holdninger til vaccination mod rotavirus	79
4.2.3	Opsummering af forældres holdninger til vaccination mod rotavirus	88
4.3	Kapitelsammenfatning	89
<b>5</b>	<b>Organisation</b>	<b>92</b>
5.1	Metode	92
5.1.1	Litteraturgennemgang	92
5.1.2	Indhentning af oplysninger fra nøglepersoner	93
5.2	MTV-spørgsmål 1: Europæiske erfaringer	94
5.3	MTV-spørgsmål 2: Muligheder og barrierer	95
5.3.1	Overvejelser omkring tidsramme for administration af vaccinedoser	95
5.3.2	Fire organisatoriske muligheder	97
5.3.3	Catch-up program og tilpasningsprogram	101
5.4	Ressourcer	101
5.4.1	Vejledning	102
5.4.2	Opfølgning efter eventuel ændring af børnevaccinationsprogrammet	103
5.4.3	Anskaffelse og logistik	104
5.4.4	Eventuelle opgaver forud for en organisatorisk tilpasning	104
5.5	Kapitelsammenfatning	104
<b>6</b>	<b>Økonomi</b>	<b>107</b>
6.1	Metode	107
6.1.1	Litteraturgennemgang	107
6.1.2	Model til beregning af cost-effectiveness	108
6.1.3	Parameterværdier anvendt i modellen	109
6.1.4	Samlet model	119
6.1.5	Beregning af de årlige udgifter	121
6.2	MTV-spørgsmål 1: Cost-effectiveness analyse	122
6.2.1	Analyse med sundhedssektorperspektiv	122
6.2.2	Analyse med samfundsperspektiv	123
6.2.3	Følsomhedsanalyse	124
6.2.4	Sammenligning med studier fra andre lande	126
6.3	MTV-spørgsmål 2: Driftsøkonomiske konsekvenser	130
6.4	Kapitelsammenfatning	131
<b>7</b>	<b>Samlet vurdering</b>	<b>133</b>
<b>8</b>	<b>Referenceliste</b>	<b>137</b>
<b>Bilag 1</b>	<b>Introduktion til litteraturvurdering</b>	<b>151</b>
Bilag 1a	Vurdering af kvantitative studier	151
Bilag 1b	Evidensniveauer og styrkegraderinger	153
Bilag 1c	Formidling af evidensstyrken bag MTV'ens konklusioner	154
Bilag 1d	Vurdering af kvalitative studier	154
<b>Bilag 2</b>	<b>Litteratursøgning</b>	<b>156</b>
Bilag 2a	Søgning efter sekundær litteratur for hele området	156
Bilag 2b	Søgning efter primær litteratur - Teknologi	157
Bilag 2c	Søgning efter primær litteratur - Organisation	157
Bilag 2d	Søgning efter primær litteratur - Økonomi	158
Bilag 2e	Søgning efter sekundær og primær litteratur - Borger	158
Bilag 2f	Opfølgende litteratursøgning	159
<b>Bilag 3</b>	<b>Teknologi</b>	<b>160</b>
Bilag 3a	Evidenstabel til de artikler, som besvarer MTV-spørgsmål 1	160
Bilag 3b	Evidenstabel til de artikler, som besvarer MTV-spørgsmål 2	170
Bilag 3c	Evidenstabel til de artikler, som besvarer MTV-spørgsmål 3	174
Bilag 3d	Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet - MTV spørgsmål 1	179
Bilag 3e	Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet - MTV-spørgsmål 2	181
Bilag 3f	Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet - MTV-spørgsmål 3	183

<b>Bilag 4 Borger</b>	<b>185</b>
Bilag 4a Supplerende metodebeskrivelse	185
Bilag 4b Evidenstabel MTV-spørgsmål 1– kvalitative studier	187
Bilag 4c Evidenstabel MTV-spørgsmål 1– kvantitative studier	196
Bilag 4d Evidenstabel MTV-spørgsmål 1– sekundære studier	205
Bilag 4e Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet	206
Bilag 4f Udsendt information forud for fokusgruppeinterview	208
Bilag 4g Informationsoplæg om børnevaccination og om rotavirus	211
Bilag 4h Spørgeguide anvendt til fokusgruppeinterview	213
<b>Bilag 5 Organisation</b>	<b>215</b>
Bilag 5a Supplerende metodebeskrivelse for organisationskapitlet	215
Bilag 5b Oversigt over og spørgsmål til nøglepersoner	216
Bilag 5c Spørgsmål til vaccineproducenter	226
Bilag 5d Lande med vaccination mod rotavirus	228
<b>Bilag 6 Økonomi</b>	<b>229</b>
Bilag 6b Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet	230
Bilag 6c Litteratursøgning	231

## Hvad er Medicinsk Teknologivurdering?

Medicinsk teknologivurdering (MTV) er et redskab, der bidrager til beslutningstagning på sundhedsområdet.

En MTV samler og vurderer den viden, der foreligger om en given medicinsk teknologi. En medicinsk teknologi skal opfattes bredt som procedurer og metoder til forebyggelse, diagnostik, behandling, pleje og rehabilitering inklusive apparater og lægemidler. Det kan fx være en ny metode til at behandle patienter. Der fokuseres på de sundhedsfaglige, patientmæssige, organisatoriske og økonomiske aspekter. Foreligger der ikke tilstrækkeligt antal studier til belysning af et eller flere af aspekterne, kan egne undersøgelser foretages.

MTV'en munder ud i en rapport, der kan bidrage til bedre planlægning, kvalitetsudvikling og prioritering på sundhedsområdet. MTV's målgruppe er beslutningstagere på det sundhedspolitiske felt. Den henvender sig derfor primært til forvaltninger, politikere og øvrige beslutningstagere på det sundhedsfaglige område. Her bidrager MTV med input til beslutninger inden for drift og forvaltning samt politisk styring i forhold til hvilke ydelser, der skal tilbydes på sundhedsområdet, og hvordan de kan organiseres.

Medicinsk teknologivurdering defineres således:

- MTV er en alsidig, systematisk vurdering af forudsætningerne for og konsekvenserne af at anvende medicinsk teknologi
- MTV er en forskningsbaseret, anvendelsesorienteret vurdering af relevant foreliggende viden om problemstillinger ved anvendelse af teknologi i relation til sundhed og sygdom.

MTV-rapporter udarbejdes i samarbejde med eksternt tværfaglig projektgruppe. Projektgruppen gennemgår systematisk den eksisterende litteratur, bidrager med dataindsamling, udarbejder rapportens kapitler og formulerer rapportens konklusioner. Sundhedsstyrelsen foretager redigering af den samlede rapport. MTV-rapporter gennemgår desuden eksternt peer-review.

Hent yderligere oplysninger om MTV på [www.sst.dk/mtv](http://www.sst.dk/mtv) under MTV-værktøjskasse:

”Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering”

Medicinsk Teknologivurdering – Hvorfor? Hvad? Hvornår? Hvordan?”

# Sammenfatning

## Introduktion

Rotavirus er den hyppigste årsag til akut dehydrerende diarré hos små børn under fem år og er på globalt plan den vigtigste årsag til alvorlig diarré i denne aldersgruppe. De fleste børn får rotavirus, inden de er fyldt år. Sværhedsgraden varierer fra helt symptomfri til indlæggelse med behov for drop og væskebehandling. Sygdommen varer sædvanligvis en uges tid.

Rotavirus er ekstremt smitsomt, og er ét barn i institutionen smittet, bliver resten af børnene i institutionen meget nemt smittede. Traditionel forebyggelse som grundig håndvask er langt fra nok til at undgå spredning af rotavirus, og afspritning har ingen effekt. Fra en person smittes med rotavirus til symptomer viser sig, kan der gå et par dage. I denne periode smitter personen ikke. Når sygdommen bryder ud udskilles der store mængder virus i diarré og opkast, som gør det svært at undgå at smitte andre personer.

Danske undersøgelser har vist, at rotavirus årligt forekommer hos 31.200 -52.000 børn afhængig af årstal for opgørelsen og anvendte opgørelsesmetode, hvilket medfører ca. 6.500-31.000 henvendelser til praktiserende læge og ca. 1.200 hospitalsindlæggelser. Disse estimerer svarer godt overens med opgørelser fra Norge og Sverige. De indlagte børn bliver raske i løbet af en uges tid, hvis de får tilstrækkeligt med væske. Det er derfor yderst sjældent, at børn i Danmark dør af diarré pga. rotavirus. På verdensplan dør ca. 5-600.000 børn, primært i udviklingslande, hvert år af sygdommen, fordi der ikke er adgang til tidlig og korrekt væskebehandling. Inden indførelse af rotavirusvaccinationer blev der på verdensplan estimeret at forekomme 114 millioner tilfælde med diarré forårsaget af rotavirus, 24 millioner lægebesøg og 2,4 millioner hospitalsindlæggelser, heraf 700.000 lægebesøg og 87.000 indlæggelser årligt i EU-lande. Derudover er der også andre samfundsøkonomiske belastninger forbundet med sygdommen, fx i form af produktionstab hvis forældrene må blive hjemme for at passe et sygt barn eller selv bliver smittede. Der kan også hos voksne opstå alvorlig diarré som følge af rotavirus.

Rotavirusinfektion kan forebygges ved vaccination. På nuværende tidspunkt er der i Danmark givet tilladelse til to rotavirusvacciner (Rotarix fra producent GlaxoSmithKline Pharma A/S og RotaTeq fra producent Sanofi Pasteur MSD ApS). Begge vacciner tilhører nogle af de mest gennemprøvede af alle vacciner, og de regnes for meget effektive og sikre. Begge vacciner findes som dråber og gives oralt, men dosering gives i hhv. to og tre doser.

WHO anbefalede i 2007 rotavirusvaccination i bl.a. Europa, hvor rotavirusvaccination nu er indført i Finland, Luxembourg, Østrig, Belgien. Andre lande har taget stilling og fravalgt vaccination, fx Spanien og Frankrig, mens lande som Sverige og Norge overvejer. I Danmark efterlyste Folketingets Sundhedsudvalg i 2010 en vurdering af området. Sundhedsstyrelsens vaccinationsudvalg er et fagligt udvalg, som rådgiver styrelsen om anvendelse af vacciner mod infektionssygdomme. Udvalget har anmodet om udarbejdelse af en MTV-rapport, som belyser fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus som en del af det danske børnevaccinationsprogram. En MTV dokumenterer og vurderer den foreliggende viden på et område. Der fokuseres på de sundhedsfaglige, borger/patientmæssige, organisatoriske og økonomiske aspekter. MTV'en munder ud i en rapport, der bidrager til bedre prioritering og planlægning på sundhedsområdet.

## Formål

Det er rapportens formål at bidrage med et beslutningsgrundlag, der belyser fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram.

Følgende MTV-spørgsmål søges besvaret i de fire aspekter:

### Teknologi

- Hvilken evidens er der for, at indførelse af rotavirus vaccination i det danske børnevaccinationsprogram medfører bedre sundhed? Herunder belyse dels effekten på hyppighed og sværhedsgrad af rotavirusinfektion samt den samlede sygelighed.
- Hvilke bivirkninger er der forbundet med vaccination mod rotavirus?
- Hvilken interaktion er der med andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet?

### Borger

- Hvad er danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination?
- Hvad er danske forældres holdninger til indførelse af vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram?

### Organisation

- Hvilke andre europæiske lande har erfaring med at indføre vaccination mod rotavirus i deres børnevaccinationsprogram, og hvad er de organisatoriske erfaringer herfra?
- Hvilke organisatoriske muligheder og barrierer er der for at inkludere vaccination mod rotavirus i det nuværende børnevaccineprogram?

### Økonomi

- Hvad er vaccinerne cost-effectiveness forhold i hhv. et sundhedsvæsen- og samfundsmæssigt perspektiv (inklusive produktionstab pga. sygefravær)?
- Hvilke driftsøkonomiske konsekvenser har indførelsen af vaccination mod rotavirus?

## Målgruppe

Målgruppen for denne MTV er primært Sundhedsstyrelsens vaccinationsudvalg som rådgiver Sundhedsstyrelsen. Desuden Sundhedsstyrelsens enhed for Sygehuse og Beredskab, Regerings Sundhedsudvalg, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse. Dernæst vil den have relevans for klinikere, især de praktiserende læger. Andre interessenter er Danske Regioner, vaccineproducenter og -distributører, patientrepræsentanter, forskere samt offentligheden.

## Afgrænsning

Der fokuseres i denne MTV på at vurdere effekten af de to godkendte vacciner i Danmark. Der er en række andre vaccinekandidater undervejs, men disse er formentlig langt fra markedsgodkendelse, og litteraturen om dem er sparsom. Derfor er de ikke inddraget i MTV'en.

Risikostratificering er ikke en del af MTV-spørgsmålene, hvorfor det ikke er medtaget i den systematiske gennemgang af litteraturen. Emnet er kort berørt i kapitel 2 Om rotavirus.



## Metode

Til belysning af MTV-spørgsmålene er der for alle fire aspekter foretaget systematiske litteraturgennemgange. I rapportens bilag findes de specifikke søgestrategier for de fire kapitler. Borgerdelen er suppleret med fokusgruppeinterview, mens der til organisationsanalysen er indhentet oplysninger fra nøglepersoner. Økonomianalysen indeholder analyser baseret på registerdata og på en økonomisk model, som er anvendt i en norsk MTV-rapport.

Kun studier, der efter kritisk litteraturvurdering vurderes at have en tilstrækkelig høj kvalitet, blev inkluderet i analyserne.

De inkluderede studier beskrives i evidensstabeller, som fremgår i rapportens bilag. I disse anvendes Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendation, der udelukkende graderer evidensniveauet efter studierne design. For hvert MTV-spørgsmål er der desuden udarbejdet en samlet bedømmelse af den relevante litteraturs kvalitet. Der er anvendt en konsekvent gradering af evidens i de kapitler, der bygger på vurdering af kvantitative studier. Der anvendes følgende kategorier: god evidens, moderat evidens, svag evidens. Bedømmelse af, hvilken kategori der anvendes i de enkelte konklusioner, indbefatter en vurdering af de studier, som underbygger konklusionen, herunder studiedesign, studierne kvalitet samt studierne betydning for (klinisk) praksis. Uddybende beskrivelse af anvendte metoder, herunder evidensgradering og findes rapportens enkelte kapitler samt i bilag.

## Teknologi

Det primære resultat af litteratursøgningen af sekundær litteratur er, at der foreligger en grundig og i høj grad fyldestgørende metaanalyse fra Cochrane instituttet. Resultaterne heri findes at have en høj grad af anvendelighed for besvarelse af alle tre MTV-spørgsmål, dog især MTV-spørgsmål 1 og MTV-spørgsmål 2.

Der er god evidens for, at begge vacciner har en markant effekt på rotavirus gastroenteritis, dvs. infektion med rotavirus i lette såvel som svære former. Der er desuden god evidens for, at begge vacciner forebygger lægekontakt og sygehusindlæggelse i kontrollerede forsøg. Der foreligger således god evidens for, at såvel RotaTeq som Rotarix markant reducerer hyppigheden og sværhedsgraden af RVGE. Der er moderat evidens for, at begge vacciner forebygger indlæggelse og medfører nedsat sygelighed under rutineforhold (effectiveness), selv hvis alle de anbefalede doser ikke tages. Der er desuden moderat evidens for, at denne effekt er større end mulige negative effekter af vaccinen.

På det foreliggende materiale konkluderes, at begge rotavirusvacciner generelt er sikre, og hvis der er en risiko for tarminvagination, så er den mindre end ét tilfælde pr. 65.000 vaccinationer. En tidligere markedsført vaccine mod rotavirus, Rotashield, blev tilbagetrukket fra markedet på grund af øget forekomst af tarminvagination blandt vaccinerede børn. Tarminvagination er en sygdom hos småbørn, som opstår ved at et øvre tarmsegment forskydes ind i en tilstødende del af tarmen. Dette giver mavesmerter og blødning og kan føre til afklemning af blodårerne i tarmvæggen og i værste fald til død. Det konkluderes endvidere, at der er god evidens for, at vaccinerne generelt er bivirkningsfrie, idet feber og opkastninger forekommer på placeboniveau. Det vil sige, at der ikke ses flere bivirkninger hos de, der modtager vaccinen end hos kontroller, der modtager et præparat uden vaccine.

Der er god evidens for, at der ikke er betydende interaktion med de øvrige vacciner i det danske børnevaccinationsprogram. Dvs. at såvel Rotarix som RotaTeq kan gives samtidig med de øvrige vacciner i det danske børnevaccinationsprogram uden, at dette giver flere bivirkninger eller mindsker effekten mod gastroenteritis. Der er endvidere god evidens for, at rotavirusvaccinerne ikke påvirker antistofrespons mod de øvrige vacciner. Der mangler studier, som belyser non-specifikke effekter af rotavirusvaccinerne, herunder effekt på dækningsgrad af øvrige vacciner, dvs. om der er positive eller negative effekter på andre tilstande, end den der vaccineres mod.

## Borgerperspektivet

Den inkluderede litteratur i borgerperspektivets systematiske litteraturgennemgang indeholdt ikke undersøgelser af danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination eller mere specifikt holdninger til vaccination mod rotavirus. Derfor blev danske forældres holdninger belyst gennem indsamling af ny empiri i en dansk kontekst (via en fokusgruppeundersøgelse).

Fokusgruppeundersøgelsen er baseret på to kvalitative fokusgruppediskussioner med i alt 18 danske forældre til mindst et barn i aldersgruppen 0-2 år.

Undersøgelsen viser, at der er en positiv opfattelse af børnevaccination hos de adspurgte forældre. Forældrene har stor tillid til Sundhedsstyrelsen og sammensætningen af det nuværende børnevaccinationsprogram. Børnevaccination er samtidig en selvfølge for de fleste forældre, som oplever, at der primært vaccineres mod alvorlige sygdomme i børnevaccinationsprogrammet.

Forældrene bekymrer sig ikke i udpræget grad om bivirkninger ved børnevaccination, men anerkender, at der findes meget viden (blandt fagfolk) om vaccination. Det er i højere grad kombinationen af mange vacciner på én gang, som bekymrer nogle af forældrene. Endvidere italesætter flere et behov for grænsesætning. Flere forældre oplever, at grænserne flytter sig, og at der derfor er grænser for, hvor mange og hvilke vaccinationer børn skal have (via børnevaccinationsprogrammet).

Hvad angår forældrenes holdning til indførelse af vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram, deler forældrene sig i to grupperinger. Både i forhold til deres opfattelse af sygdomsalvorligheden ved rotavirusinfektion samt i forhold til deres endelige villighed til at godtage en sådan vaccination på vegne af deres børn. Den ene gruppe er positivt stemt og vil gerne lade deres børn vaccinere. De oplever sygdommen som alvorlig nok, og derfor relevant at gøre noget ved. Den anden gruppe opfatter ikke sygdommen som særlig alvorlig og ser derfor i mindre grad behovet for at implementere vaccination i børnevaccinationsprogrammet. Også her fylder diskussioner omkring grænsesætning i forhold til vaccination (mod rotavirus) meget hos forældrene.

Opfattelsen blandt flere forældre er samtidig, at der er tale om en meget smitsom sygdom, hvilket for nogle taler for vaccination. Dækningsgraden af vaccinen står dog ikke klart for forældrene, og det fremstår derfor vigtigt fra myndighedernes side at sikre, at forældre ikke fejlagtigt tror, at en vaccination mod rotavirus vil beskytte deres barn mod akut maveinfektion i bredere forstand.

Forældrene er positivt stemte over for, at vaccinen gives oralt. Organisatorisk er det den overordnede konklusion blandt forældrene, at vaccinen bedst implementeres i de allerede eksisterende strukturer for lægebesøg og børnevaccinationsprogrammet.

Enkelte forældre fremhævede muligheden for udelukkende at tilbyde udvalgte (udsatte) børnegrupper vaccinen frem for at lade det være et generelt tilbud. Implementering af vaccinen i forbindelse med kvindens lægekonsultation (ved 8. uge efter fødsel) opleves ikke tilløkkende for størstedelen af mødrene, som betragter det som et tidspunkt, hvor de som kvinder har deres alenetid hos lægen.

Forældrenes selv vurderede sandsynlighed for at takke ja til vaccination (hvis den var en del af børnevaccinationsprogrammet) er delt i to. Lidt over halvdelen af forældrene ville sige ja, mens lidt under halvdelen udtrykker, at de ville takke nej eller er i tvivl. Ingen af forældrene er interesseret i vaccinen, hvis de selv skal betale for den.

Det afgørende argument for at fravælge vaccinationen er, at sygdommen ikke opfattes alvorlig nok. Forældrene oplever dog, at det er svært at træffe beslutningen selv i forhold til om vaccination mod rotavirus skal indføres i børnevaccinationsprogrammet – flere appellerer derfor til, at det er myndighederne, som må vurdere, om sygdommen er alvorlig nok til at indføre i børnevaccinationsprogrammet.

Ser man på litteraturen på området, er der begrænset understøttelse af resultaterne af fokusgruppeundersøgelsen. Dette skyldes dog først og fremmest mængden af litteratur og dets karakter. Der er sparsom litteratur inden for emnet og kun ganske få studier, der har specifik fokus på vaccination mod rotavirus. Samtidig passer designet i den fundne litteratur typisk ikke ind i det såkaldte evidenshieraki.

Overordnet set er det særligt diskussionerne omkring grænsesætning og sygdomsalvorlighed samt formålet med børnevaccination blandt forældrene, som fremstår som væsentlige fund at have for øje i den videre beslutningsproces omkring indførelse af vaccination mod rotavirus. Set i sammenhæng med de øvrige fund i undersøgelsen står det klart, at der kan være etiske implikationer ved at indføre vaccination mod en mindre alvorlig sygdom i børnevaccinationsprogrammet. Hvis forældre ikke oplever sygdommen som alvorlig nok, risikeres det, at synet på børnevaccinationsprogrammet og dets formål ændres i befolkningen. I sidste ende er risikoen, at tilslutningen til programmet bliver påvirket i en negativ retning. Dette skal også ses i forhold til, at argumentet for forældre, som ville takke ja til vaccination mod rotavirus, til dels er, at de stoler på, at Sundhedsstyrelsens vurdering af, at sygdommen der vaccineres imod, er vigtig (og alvorlig) nok til indførelse i vaccinationsprogrammet. Beslutningstagere bør derfor overveje implikationerne af at inkludere vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet ud fra en samfundsmæssig begrundet vigtighed frem for en sundhedsfaglig begrundet vigtighed, og ikke mindst være eksplicite omkring, hvilke begrundelser, som er de bærende i en beslutning herom. Ifølge Sundhedsstyrelsen har alvorligheds-kriteriet hidtil vejet tungt i inklusionen af vacciner i børnevaccinationsprogrammet. Spørgsmålet er, hvilke hensyn som vil vægte tungt i prioriteringen af vacciner i fremtiden.

## Organisation

Det konkluderes, at 2-dosis vaccinationsprogrammet alt andet lige har en klar tilpasningsfordel, da programmet skal tilpasses én dosis færre end et 3-dosis program. Der skal planlægges med en implementering af begge vaccinationsprogrammer, da rotavirusvaccination skal i EU-udbud.

I Norge og Finland er og har tilpasningen været relativt let, da de eksisterende børnevaccinationsprogrammer har konsultationer der i forvejen passer ind i den godkendte administrationsperiode for vaccinerne.

Vi har undersøgt fire tilpasningsmuligheder for rotavirusvaccination i det danske børnevaccinationsprogram:

- Mulighed 1: At bibeholde nuværende vaccinationsprogram, hvor to doser administreres ved henholdsvis tre og fem måneder. Denne mulighed er den enkleste tilpasning, men i praksis kun relevant hvis et 2-dosis program skal implementeres
- Mulighed 2: At flytte den nuværende 5-ugers børneundersøgelse til 6. uge, dvs. administration af dosis 1 ved 6. uge, dosis 2 ved tre måneder og evt. dosis 3 ved fem måneder. Mulighed 2 vil svare til den praksis, man anbefaler indført i Norge. Det er ikke usædvanligt, at konsultationerne i børnevaccinationsprogrammet alligevel er forsinkede i mere end en uge, men mulighed 2 vil principielt indebære en uges forsinkelse i den eneste systematiske lægefaglige undersøgelse af spædbørn, vi på nuværende tidspunkt har i Danmark, og man kan være bekymret for, hvilke konsekvenser en flytning af tidspunktet vil have for den generelle vaccinationstilslutning
- Mulighed 3: Off-label brug af rotavirusvaccine ved 5-ugers undersøgelsen, dvs. administration af dosis 1 ved 5. uge, dosis 2 ved tre måneder og evt. dosis 3 ved fem måneder. Ved mulighed 3 undgår man at flytte eller tilføje konsultationer i børnevaccinationsprogrammet. Påbegyndelse af rotavirusvaccination før 6. uge er dog ikke understøttet af store kliniske studier og derved uden for indikation
- Mulighed 4: Påbegynde rotavirusvaccination ved moderens post-partum undersøgelse, dvs. administration af dosis 1 ved 8-9 uger, dosis 2 ved tre måneder og evt. dosis 3 ved fem måneder. At administrere dosis 1 ved to måneder er i overensstemmelse med de fleste internationale vaccinationsprogrammer mod rotavirus.

Mulighed 4 vil medføre én ekstra konsultation i selve børnevaccinationsprogrammet, og man kan være bekymret for tilslutningen til hele børnevaccinationsprogrammet. Forældrene vil følge Sundhedsstyrelsens anbefalinger, men mener, at post-partum undersøgelsen ikke bør blandes sammen med en børnevaccination.

At gennemføre et catch-up program og et tilpasningsprogram er vanskeligt, men lettest hvis et 2-dosis frem for et 3-dosis vaccinationsprogram implementeres, samt ved et tidligt administrationstidspunkt for første dosis vaccine mod rotavirus i børnevaccinationsprogrammet, dvs. hvis mulighed 2 eller 3 eventuelt skal implementeres (henholdsvis første dosis ved 6 uger og 5 uger).

En gennemsnitlig praktiserende læge skal maksimalt forvente at skulle finde tid til ca. ti ekstra konsultationer om året i forhold til nuværende praksis, hvis vaccination mod rotavirus indføres i Danmark. PLO er ikke afvisende over for mulighederne, men opfatter rotavirusvaccination som mindre vigtig.

En eventuel introduktion af rotavirusvaccination bør følges op af vejledning til forældre, der skønnes at kunne foregå på sædvanlig vis som en kombination af massemedier og specifik rettet information. Derudover vil der være behov for uddannelse af personale hos de praktiserende læger i forhold til vaccinenes administrationsmåde, vaccinenes effekt og sikkerhed, samt vigtigheden af at overholde de relativt snævre tidsintervaller. Desuden skal der tages stilling til, om et evt. catch-up program skal anbefales, hvilket ikke er tilfældet i flere lande.

Endelig bør opfølgning af rotavirusvaccination være på plads før en eventuel introduktion. Monitoreringen kan håndteres af Statens Serum Institut og anbefales specifikt for rotavirusvaccinen at indeholde overvågning af vaccinationstilslutning, forekomst, cirkulerende genotyper af rotavirus og intensiveret monitorering af sikkerheden ved rotavirusvaccination (med særlig fokus på tarminvagination).

## Økonomi

På basis af en model for den forventede udvikling og spredning af rotavirus i de første fem leveår for en børnekoorte er omkostning og effekt undersøgt i forhold til, hvis man vaccinerer børn mod rotavirus, og hvis man ikke vaccinerer. Modellen baseres på en tilsvarende model, udarbejdet af det nationale norske Kunnskapscenteret.

Ved inddragelse af oplysninger om forekomst af infektion i Danmark og danske børns livskvalitet ved infektion samt danske medicinpriser mv. viser cost-effectiveness analysen, at omkostninger pr. kvalitetsjusterede leveår er ca. 371.000 kr. ved vaccination med Rotarix og 532.000 kr. ved vaccination med RotaTeq ud fra et snævert sundhedssektorperspektiv. Anlægges derimod et bredere samfundsperspektiv, som medregner værdien af mindre fravær fra arbejdet ved vaccination, viser analysen en positiv økonomisk værdi af vaccination med begge vacciner.

Undersøgelser af følsomheden i resultatet viser, at rabatter på 50 % ca. vil halvere omkostningerne pr. vundet kvalitetsjusterede leveår. Tages udgangspunkt i det bredere samfundsperspektiv, viser analyserne, at først hvis forældres sygefravær kun er det halve af det forventede, bliver den beregnede positive økonomiske gevinst til en samfundsøkonomisk omkostning.

Endelig viser den driftsøkonomiske analyse, at de årlige udgifter ved indførelse af vaccination af danske børn mod rotavirus vil være 46 millioner kr. ved vaccination med Rotarix og 62 millioner kr. ved vaccination med RotaTeq, hvis man anvender apotekernes indkøbspriser. Forventes i stedet en rabat på fx 25 % ved et samlet dansk indkøb af vacciner, vil de årlige udgifter være hhv. 36 millioner kr. og 49 millioner kr.

Som påpeget i beskrivelsen af den anvendte metode i de økonomiske analyser, er ovennævnte resultater forbundet med usikkerhed. Dels fordi den anvendte model er en forenkling af virkeligheden, dels fordi en række af de anvendte parametre ikke kendes præcist, men er skønnet på basis af foreliggende data og undersøgelser.

Blandt de væsentligste svagheder ved beregningerne kan nævnes:

- At eventuel flokimmunitet som følge af vaccination ikke er medregnet. Idet vaccinerne i sig selv har stor effekt på hyppigheden af infektioner, skønnes udeladelse af en yderligere effekt i form af flokimmunitet dog ikke at ville ændre det samlede resultat afgørende
- At det antages i modellen, at infektion med rotavirus giver fuld immunitet, idet det er muligt for børn at få flere infektioner. Det er imidlertid ikke muligt ud fra de foreliggende data at skelne mellem førstegangsinfektion og efterfølgende infektioner
- At børnenes helbredsrelaterede livskvalitet ved infektion er skønnet af forældrene og ikke af børnene selv. Det er normalt således, at helbredsrelateret livskvalitet ved sygdom skal angives af de personer, som selv har sygdommen, for at få troværdige skøn. Men det har ikke været muligt at fremskaffe undersøgelser heraf. Tilsvarende kan det diskuteres, om effektmålet QALY giver en tilstrækkelig god beskrivelse af

effekten af vaccination på børnenes helbred, idet beregning af QALY i sig selv er baseret på antagelser og forenklinger. Men der skal påpeges, at QALY er et meget anvendt effektmål i sundhedsøkonomiske analyser af disse vacciner i litteraturen

- At risikoen for at forældre får rotavirusinfektion pga. deres børn sygdom, ikke er medtaget. Vaccination vil også kunne reducere risiko for infektion hos familiemedlemmer over fem år. Selv om denne risiko skønnes at være begrænset, ville inddragelse heraf yderligere reducere de samfundsøkonomiske omkostninger ved vaccination
- At der ikke er taget hensyn til, at rotavirusinfektion kan påvirke helbredet og varigheden af indlæggelse for andre børn, som i forvejen er indlagt på sygehus. Inddragelse af disse forhold skønnes at ville reducere de samlede omkostninger ved vaccination og behandling af rotavirusinfektion, men der ikke fundet brugbare undersøgelser heraf. Bemærk at børn, som har fået rotavirus under indlæggelse, og efter udskrivelsen fra sygehus får infektion, dog er medregnet
- At der ikke er taget hensyn til, at effekten af vaccinerne kan blive ændret over tid. De studier, som ligger til grund for den skønnede effekt af vaccination, måler effekten i løbet af 1-2 år. Studierne viser i nogle tilfælde et svagt fald i effekten fra første til andet år, men for RotaTeq er udviklingen i alle effektmål ikke undersøgt. Inddragelse heraf kunne have medført lidt højere omkostninger, og derved lidt højere ICER. Effekten er ikke medtaget, idet udviklingen over tid for begge vacciner over de fem år ikke kendes præcist
- At analyserne baseres på estimater for efficacy (under kontrollerede forhold) og ikke effectiveness (under rutinemæssige forhold), idet der kan argumenteres for, at effectiveness data giver et mere realistisk billede af effekten af vaccination jf. Drummond et al. (2005). Følsomhedsanalysen viser dog, at dette ikke har afgørende betydning for det samlede resultat, idet en skønnet lavere effekt af vaccinerne på antal indlæggelser under rutineforhold (skønnet til 85 %) kun medfører en lille stigning i ICER. Desuden er det nødvendigt at være opmærksom på, at evidensgraden i effectiveness-studierne er lav, og at resultaterne kan være påvirket af andre forhold end vaccinen fx tilfældig variation i incidensraten
- At en række mindre omkostninger ved vaccination er udeladt. Dette gælder forøgede omkostninger til indsamling af data i forbindelse med evt. monitorering af effekter af vaccinationen. Tilsvarende er omkostninger i forbindelse med information til danske børnefamilier om vaccination mod rotavirus udeladt. Disse forhold vil forøge omkostningerne pr. barn ved vaccination. Omvendt er omkostninger som følge af forældrenes transport, ekstra forbrug af bleer og særlig forplejning til børn med infektion udeladt, og disse forhold vil reducere de samlede samfundsøkonomiske omkostninger ved vaccination.

Det skal bemærkes, at ovennævnte problemer og begrænsninger er fælles for flertallet af de sundhedsøkonomiske analyser af vaccination mod rotavirus, som er fundet i litteraturen. Samtidig vurderes det, at konklusionen i den sundhedsøkonomiske analyse ikke ville være afgørende anderledes, hvis de nævnte begrænsninger var medtaget i beregningerne.

## Samlet vurdering

Den samlede vurdering resumerer kort området og rapportens væsentligste resultater. Herudover vurderes resultaterne og resultaterne fra de fire aspekter sættes i forhold til hinanden. Kapitlet afsluttes med en opsummering.

De fleste børn får inden deres 5-års fødselsdag en maveinfektion, som ofte vil skyldes rotavirus. Typisk vil børnene få feber, opkastninger og/eller diarré. Sygdommen går sædvanligvis over af sig selv i løbet af 3 til 7 dage. Nogle børn får dog væske- og saltmangel i en sådan grad, at de må indlægges på hospital til behandling med drop og væske direkte ind i årenerne.

85 – 90 % af danske børn følger det danske børnevaccinationsprogram og bliver vaccineret mod en række infektioner. Der findes i Danmark to velafprøvede og godkendte vacciner mod rotavirus. Begge vacciner gives gennem munden og ikke gennem indsprøjtning i huden, som de øvrige vacciner i det danske børnevaccinationsprogram.

Verdenssundhedsorganisation (WHO=World Health Organisation) samt nationale og europæiske faglige selskaber har anbefalet at vaccinere mod rotavirus. I en række europæiske lande er vaccination mod rotavirus indført i det nationale børnevaccinationsprogram. Andre europæiske lande har fravalgt vaccinen i deres børnevaccinationsprogram, og endnu andre er i en overvejelsesfase.

Formålet med denne MTV er at bidrage med et beslutningsgrundlag, der belyser fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram. MTV'en har belyst: 1) effekt og bivirkninger ved vaccination mod rotavirus, 2) forældres holdning til vaccination mod rotavirus i det eksisterende børnevaccinationsprogram, 3) de organisatoriske muligheder for indførelse af vaccinen og 4) de afledte økonomiske konsekvenser for såvel sundhedsvæsenet som for samfundet. Der er foretaget systematiske litteraturgennemgange, fokusgruppeinterview, indhentning af oplysninger fra nøglepersoner og analyser baseret på registerdata og erfaringer fra en norsk MTV.

Effekten af begge vacciner er veldokumenteret med god evidens og vaccination kan markant reducere såvel hyppighed som sværhedsgrad af rotavirusinfektion. For begge vacciner gælder desuden, at de registrerede bivirkninger ved vaccinen er af samme art og størrelsesorden hos de vaccinerede børn som hos de børn, der fik placebo. De kliniske studier har vist, at der er store forskelle på vaccineeffekten i høj- og lavindkomstlande, bl.a. fordi sundhedsvæsenet adskiller sig markant i de to grupper af lande. MTV-rapporten har derfor også vurderet effekten under rutinemæssig anvendelse i en række af de højindkomstlande, der allerede har indført vaccinen i deres børnevaccinationsprogram. Effekten fra de velkontrollerede kliniske studier er lidt højere end den effekt, der genfindes under rutinemæssig anvendelse, hvilket formentlig primært skyldes, at ikke alle i befolkningen under rutinemæssig anvendelse tager imod tilbuddet om vaccination. Overordnet set er der ikke fundet forskel i effekten af de to tilgængelige vacciner, og effekten af vaccination skønnes til ca. 70 % for at undgå infektion med rotavirus, 90 % for at undgå konsultation hos læge og mere end 95 % for at undgå hospitalsindlæggelse. Begge vacciner er således særdeles effektive og sikre.

Evidensen for de studier, som vurderer effekten i kontrollerede forsøg, er høj og evidensen for de studier, der ser på effekten under normale forhold, er moderat.

Der er god evidens for, at der ikke er betydende interaktion mellem rotavirusvaccinerne og de vacciner, der allerede i dag gives i det danske børnevaccinationsprogram. Det vil derfor være naturligt at lægge tidspunkterne for en evt. rotavirusvaccination samtidigt med nogle af de øvrige vacciner, der gives hos den praktiserende læge. En implementering i det allerede eksisterende børnevaccinationsprogram er også det foretrukne blandt de adspurgte forældre i fokusgruppeinterviewene. Herudover vil det spare et

eller flere ekstrabesøg hos den praktiserende læge. Den ene af vaccinerne (Rotarix) skal gives to gange, før der opnås fuld beskyttelse, mens den anden af vaccinerne (RotaTeq) skal gives tre gange, før der opnås fuld beskyttelse. Det er vigtigt, at hele vaccinationsforløbet er afsluttet inden 6-måneders alderen, hvor risikoen for at pådrage sig rotavirus stiger markant. Vaccinerne er ikke godkendte til at blive givet før 6-ugers alderen, og i de fleste af de lande, hvor rotavirusvaccinen er indført, påbegyndes vaccinationen ved 2-måneders alderen. Rapporten har arbejdet med flere alternativer for indpasning i det danske vaccinationsprogram. Uden ændringer af tidspunkterne i det eksisterende børnevaccinationsprogram er det muligt at indføre 2-dosis vaccinen ved de eksisterende besøg i 3- og 5-måneders alderen. Indførelse af 3-dosis vaccinen, vil kræve en flytning af det eksisterende 5-ugers besøg til uge 6. PLO ser dog ikke en ændring af tidspunkterne i det nuværende vaccinationsprogram som gunstig. En anden mulighed er at give første dosis ved uge 8-9, hvor der allerede findes et tilbud om en efterfødselsundersøgelse af moderen. Deltagerne i fokusgruppeinterviewet var dog ikke tilhængere af at tilføje en vaccination i forbindelse med moderens efterfødselsundersøgelse, idet de mente, at det ved denne konsultation skal fokuseres på moderens fødsel og helbred og ikke på barnet. En tredje mulighed er, at påbegynde rotavirusvaccination en uge tidligere end det anbefalede, så 1. dosis gives ved det eksisterende 5-ugers besøg. Vaccination inden 6. uge er dog ikke understøttet af store kliniske studier. Ud fra de vurderede alternativer vil det således være mere enkelt at indføre 2-dosis vaccinen (Rotarix), der kan gives ved de eksisterende besøg i 3- og 5-måneders alderen. Et EU-udbud hvor begge vaccineproducenter har mulighed for at byde ind skal dog gå forud for indførelse, såfremt det besluttet at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram.

Det danske børnevaccinationsprogram har ifølge Sundhedsstyrelsen til formål at beskytte børn mod infektioner, der enten kan have dødelig udgang eller give vedvarende skader. Det har hidtil været Sundhedsstyrelsens udmelding, at man ikke indfører vacciner i børnevaccinationsprogrammet blot, fordi det er muligt. Infektion med rotavirus medfører stort set aldrig dødsfald eller vedvarende skader i et land som Danmark, hvor der findes et veludbygget sundhedsvæsen. Samtidig viser litteraturgennemgangen, at vaccinerne ikke har effekt på børnenes dødelighed.

Flere af de interviewede forældre fremfører, at der er behov for en grænsesætning i forhold til hvor mange og hvilke vaccinationer, deres børn skal have, og flere af de adspurgte fremfører, at mætningspunktet er ved at være nået, hvis der indføres vaccination mod akut maveinfektion. Det kan derfor ikke udelukkes, at den ellers meget høje tillid til sammensætningen af det nuværende børnevaccinationsprogram, som de interviewede forældre udtrykker, vil ændres, såfremt rotavirusvaccination bliver en del af børnevaccinationsprogrammet. Dette kan have en afsmittende effekt på tilslutningen til børnevaccinationsprogrammet, der i forvejen er præget af en for lav tilslutning, når det gælder forsøg på udryddelsen af fx mæslinger, hvor en tilslutningsrate på 95 % skønnes nødvendig. Ved en evt. indførelse af vaccination mod rotavirus i børnevaccinationsprogrammet vil det således være nødvendigt med en informationsstrategi til såvel forældre som praktiserende læger og øvrigt relevant sundhedspersonale, som tager højde for at imødegå en lav tilslutningsrate til det øvrige børnevaccinationsprogram. Herudover vil det være vigtigt løbende at monitorere tilslutningen til det øvrige børnevaccinationsprogram. I denne MTV er der anvendt en kvalitativ metode til belysning af borgerperspektivet, og der er anvendt en forældregruppe fra det Storkøbenhavnske område. Der kan som følge heraf ikke drages nogen konklusion om, hvor udbredte disse holdninger er. En kvantitativ undersøgelse med tilfældigt udvalgte forældre fra hele landet kunne bidrage til en afklaring af dette.



Det har ikke været MTV-rapportens formål at vurdere risikostratificering med henblik på vaccination af særlige risikogrupper. Men vaccinerne mod rotavirus er særdeles effektive og bør vurderes som en forebyggende mulighed hos børn, der har særlig risiko for at få en alvorlig konsekvens af en rotavirusinfektion fx børn med kroniske sygdomme eller børn med kræft.

Med baggrund i litteraturgennemgangen af vaccinerne effekt og den estimerede sygdomsforekomst i Danmark i teknologiafsnittet forventes en implementering af rotavirusvaccinen i det danske børnevaccinationsprogram at forhindre ca. 30.000 sygdomstilfælde af akut maveinfektion, knap 9.000 lægebesøg og knap 1.100 hospitalsindlæggelser om året.

Rapporten har vurderet de umiddelbare omkostninger for sundhedsvæsenet ved gennemførelsen af et vaccinationsprogram. Med en forventet vaccinebesparelse på 25 % ved storindkøb, vil de samlede udgifter til indførelse af Rotarixvaccinen være knap 36 millioner kroner årligt og til indførelse af RotaTeqvaccinen knap 49 millioner kroner årligt. Forskellen skyldes, at RotaTeqvaccinen kræver et ekstra lægebesøg til den 3. dosis, hvorimod Rotarixvaccinen, kan gives i to doser inden for de allerede etablerede besøg til børneundersøgelser hos den praktiserende læge. Selvom det vil være mest enkelt og billigst at indføre 2-dosis vaccinen i det nuværende danske børnevaccinationsprogram, så vil et EU-udbud hvor begge vaccineproducenter har mulighed for at byde, antages at ændre forudsætningerne for udgiftssiden i de økonomiske beregninger væsentligt.

Sundhedsvæsenets omkostninger for hvert kvalitetsjusteret leveår for børnene vil være knap 371.000 kr. ved indførelse af Rotarix og knap 532.000 kr. ved indførelse af RotaTeq. Dvs. at hvis der alene ses på økonomien i et sundhedsvæsens perspektiv, så er der tale om en relativt høj pris pr. kvalitetsjusteret leveår i forhold til andre sundhedsinterventioner.

Anlægges derimod et bredere samfundsperspektiv, som medregner værdien af mindre fravær fra arbejdsmarkedet, hvis børnene er vaccinerede, viser analysen en positiv økonomisk værdi af vaccination med begge vacciner.

Ved evt. indførelse af vaccination mod rotavirus vil det være vigtigt løbende at monitorere de afledte effekter. WHO tilråder således, at der i forbindelse med indførelse af vaccination mod rotavirus etableres en monitorering af vaccinationstilslutning, forekomst af rotavirus, cirkulerende rotavirusgenotyper og sikkerhed med særlig fokus på tarminvagination. Disse monitoreringstiltag lader sig let implementere i Danmark, hvor der allerede findes en række veletablerede centrale systemer, der tillader en del af denne overvågning.

Opsummerende kan det siges, at der findes to meget effektive og sikre vacciner, som giver en overbevisende forebyggende effekt i forhold til sygelighed målt på antal diarrétilfælde, lægebesøg og indlæggelser. Indførelse af vaccination mod rotavirus er en rationel intervention i et samfundsøkonomisk perspektiv, hvor den samfundsmæssige værdi af forældrenes fravær fra arbejde indregnes. Derimod vil udgifterne ved indførelse af rotavirusvaccination ikke modsvares af en tilsvarende reduktion i behandlingsudgifter, og interventionen vil således ikke være besparende i et mere snævert sundhedssektorperspektiv.

Det vil være mest enkelt og billigst at indføre 2-dosis vaccinen i det nuværende danske børnevaccinationsprogram, men et EU-udbud med mulighed for begge vaccineproducenter vil formentlig kunne reducere den anslåede vaccineudgift væsentligt. En række af de forældre, der indgik i borgerperspektivets kvalitative undersøgelse, gav udtryk for, at de ikke anså akut maveinfektion for alvorlig nok til at en vaccine skulle indgå i det danske børnevaccinationsprogram og problematiserede et muligt mætningspunkt. I forlængelse heraf og i lyset af Sundhedsstyrelsens udmeldinger om børnevaccinationsprogrammet i Danmark vil en diskussion om og klarificering af ”alvorlighedsprincippet” i børnevaccinationsprogrammet være helt grundlæggende for om vaccinen bør indgå i det danske børnevaccinationsprogram eller ej. Der er dog ingen tvivl om, at vaccinerne er effektive og sikre, og at der er mulighed for relativ let indpasning i det danske børnevaccinationsprogram. Samtidig medfører vaccination en samfundsøkonomisk gevinst, men en nettoomkostning for sundhedsvæsenet.

# Summary

## Introduction

Rotavirus gastroenteritis is the most common cause of acute dehydrating diarrhoea among children younger than 5 years and globally the most important cause of severe diarrhoea in this age group. Most children acquire rotavirus infection before they turn 2 years of age. The severity varies from complete absence of symptoms to severe disease including hospitalization with the need for intravenous fluids. The illness usually lasts about 1 week.

Rotavirus is highly infectious, and if one child is infected in a daycare centre, the rest of the children are easily infected as well. Traditional means of preventing transmission such as thorough handwashing are not sufficient to avoid transmission of rotavirus, and applying alcohol rub sanitizers to the hands has no effect. Symptoms appear around 2 days after infection. The person is not infectious during that period. When illness appears, the person excretes large quantities of the virus in the faeces and vomit, and this creates difficulty in avoiding transmitting the virus to other people.

Studies have shown that between 31,200 and 52,000 children are infected with rotavirus annually in Denmark depending on the year and the method of calculation. This results in about 6500 to 31,000 consultations with general practitioners and about 1200 hospital admissions. These estimates are in accordance with the estimates in Norway and Sweden. The hospitalized children are usually well in about 1 week if they get rehydrated with appropriate and electrolytes. Children in Denmark therefore very seldomly die from the diarrhoea caused by rotavirus gastroenteritis. Each year about 500,000 to 600,000 children die from rotavirus infection, mostly in low- and middle-income countries, because of lack of access to early and correct treatment with fluids and electrolytes. Before rotavirus vaccination was implemented, rotavirus caused an estimated 114 million cases of diarrhoea, 24 million consultations with a physician and 2.4 million hospital admissions globally, including 700,000 consultations with a physician and 87,000 hospital admissions annually in European Union countries. In addition, rotavirus infection results in other forms of socioeconomic burden to society, such as lost production if parents have to stay home from work to take care of a sick child or if the parents get infected. Rotavirus gastroenteritis can also cause severe diarrhoea among adults.

Rotavirus vaccination can prevent rotavirus infection. Denmark has approved two rotavirus vaccines: Rotarix<sup>®</sup> from GlaxoSmithKline Pharma A/S and RotaTeq<sup>®</sup> from Sanofi Pasteur MSD ApS. Both vaccines are among the most thoroughly tested of all vaccines and are considered very effective and safe. Both vaccines are available as drops and are administered orally, with two doses for Rotarix and three for RotaTeq.

In 2007, the World Health Organization (WHO) recommended rotavirus vaccination in the WHO European Region and elsewhere. Rotavirus vaccination has now been added to the childhood vaccination programmes in Austria, Belgium, Finland and Luxembourg. Other countries such as France and Spain have decided not to implement this vaccination, and such countries as Norway and Sweden are still considering. In Denmark, the Health and Prevention Committee of the Folketing (parliament) requested an assessment of this issue. The Vaccination Committee of the Danish Health and Medicines Authority is a scientific committee that advises the Authority on the use of vaccination to prevent infectious diseases. The Committee has requested that

a health technology assessment report be prepared that outlines the advantages and disadvantages of implementing vaccination against rotavirus as part of Denmark's childhood vaccination programme. Health technology assessment documents and assesses the existing knowledge in a field of health technology, focusing on the aspects related to health technology, the perspectives of citizens and patients, organization and economics. An assessment of health technology results in a report that contributes to improving priority-setting and planning related to health.

## Purpose

The purpose of this report is contribute to a decision-making basis that outlines the advantages and disadvantages of implementing vaccination against rotavirus in Denmark's childhood vaccination programme.

The report attempts to answer the following questions related to assessing health technology in the four categories of technology, perspectives of citizens and patients, organization and economics.

### Technology

- What evidence indicates that implementing vaccination against rotavirus gastroenteritis in Denmark's childhood vaccination programme would improve health? This includes investigating the effect on the frequency and severity of rotavirus infection and the overall morbidity.
- What side effects are associated with vaccination against rotavirus?
- How does rotavirus vaccine interact with the other vaccines in Denmark's childhood vaccination programme?

### Perspectives of citizens and patients

- What are the attitudes and patterns of behaviour of parents in Denmark in relation to vaccinating children?
- What are the attitudes and patterns of behaviour of parents in Denmark in relation to adding vaccination against rotavirus to Denmark's childhood vaccination programme?

### Organization

- Which other European countries have experience in adding vaccination against rotavirus to their childhood vaccination programmes? What organizational experience did this provide?
- What are the organizational opportunities and barriers related to adding vaccination against rotavirus to Denmark's childhood vaccination programme?

### Economics

- How cost-effective are the vaccines in relation to a narrow health system perspective and to a broader socioeconomic perspective for society as a whole, including the loss of production because of sick leave?
- How would adding vaccination against rotavirus affect the operating costs of the health system?

## Target group

The target group for this health technology assessment is mainly the Vaccination Committee of the Danish Health and Medicines Authority, which advises the Authority. Other target groups include the Authority's Division of Hospital Services and Emergency Management, the Health and Prevention Committee of the Folketing (parliament) and the Ministry of Health. Other stakeholders are Danish Regions, the manufacturers and distributors of vaccines, representatives of patients, researchers and the general public.

## Scope

This health technology assessment focuses on assessing the effectiveness of the two approved vaccines against rotavirus in Denmark. Several other vaccine candidates are underway, but these are probably far from being approved for marketing, and there is little literature available on their efficacy. This assessment therefore does not cover these alternatives.

Risk stratification is not part of the questions asked and is therefore not included in the systematic review of the literature. Chapter 2 on rotavirus covers this topic briefly.

## Methods

The literature was systematically reviewed to investigate the questions within all four categories. The annex details the specific search strategies for each of the four categories. The aspects related to the perspectives of citizens and patients were bolstered with focus group interviews, and the analysis of organization includes information from key informants. The economic analysis includes assessment based on registry data and on an economic model used in a health technology assessment report published in Norway.

The analysis solely includes studies of sufficiently high quality based on critical assessment of the literature.

The annex contains evidence tables describing the studies included. These use the Levels of Evidence and Grades of Recommendation of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, which solely grade the level of evidence based on the design of the study. In addition, the quality of the relevant literature for each question has been graded overall. The evidence has been consistently graded in the chapters based on the assessment of quantitative studies. The following levels of evidence are used: high, moderate and low. The decision on which level is used in the individual conclusions includes assessment of the studies that support the conclusion, including the study design, the quality of the studies and the significance of the studies for clinical practice. The individual chapters and the annex describe in detail the methods used, including the grading of the evidence.

## Technology

The main finding of the literature search of secondary literature is a thorough and very complete meta-analysis published in the *Cochrane Database of Systematic Reviews*. This is very useful in answering all three questions in this category, but mainly questions 1 and 2.

High quality evidence indicates that both vaccines are very effective in preventing both mild and severe rotavirus gastroenteritis. Further, high quality evidence indicates that both vaccines prevent the need for consulting physicians and hospitalization in controlled trials. Thus, high quality evidence indicates that both RotaTeq and Rotarix substantially reduce the frequency and severity of rotavirus gastroenteritis. Moderate quality evidence indicates that both vaccines prevent hospitalization and result in reduced morbidity under routine conditions (effectiveness), even if all the recommended doses are not taken. Further, moderate quality evidence indicates that these positive effects exceed the possible negative effects of the vaccine.

Based on the available evidence, the conclusion is that both rotavirus vaccines are generally safe, and the incidence of intussusception is only 1 case per 65,000 children vaccinated. A previously marketed vaccine against rotavirus, Rotashield, was withdrawn due to increased incidence of intussusception among vaccinated infants. Intussusception is a disease among young children that arises by an upper segment of the intestine invaginating into the adjoining intestinal lumen, causing bowel obstruction. This produces abdominal pain and bleeding and can lead to compromised blood supply to the intestine with risk of necrosis of the bowel wall, which is a potential life threatening situation in the most severe cases. Further, high quality evidence indicates that the vaccines generally have no side effects, since fever and vomiting occur at the same frequency as with placebo. Thus, the people who are vaccinated do not have more side effects than the controls, who receive a product without vaccine.

High quality evidence indicates that the rotavirus vaccines do not significantly interact with the other vaccines administered in Denmark's childhood vaccination programme. This means that both Rotarix and RotaTeq may be administered simultaneously with the other vaccines in the childhood vaccination programme without producing additional side effects or reducing the effectiveness in preventing gastroenteritis. Further, high quality evidence indicates that rotavirus vaccines do not influence the antibody response against the other vaccines. Studies are lacking that investigate the nonspecific effects of the rotavirus vaccines, including how they influence the effectiveness of other vaccinations: that is, whether rotavirus vaccination positively or negatively affects other diseases than rotavirus infection.

## Perspectives of citizens and patients

The literature included in the systematic review on the perspectives of citizens and patients did not contain any studies of the attitudes and behaviour patterns of parents in Denmark in relation to vaccinating children or more specific attitudes towards vaccination against rotavirus. The attitudes of parents in Denmark were therefore investigated by gathering new data in a Danish context through focus group interviews.

The focus group interviews were based on two qualitative focus group discussions with a total of 18 parents of at least one child 0–2 years old living in Denmark.

The survey showed that the parents surveyed have positive attitudes towards vaccinating children. The parents strongly trust the Danish Health and Medicines Authority and the composition of the current childhood vaccination programme. Vaccinating children is also an obvious measure for most parents, who believe that the childhood vaccination programme primarily vaccinates against severe diseases.

Parents do not worry very much about the side effects of vaccinating children but recognize that health professionals have considerable knowledge about vaccination. Some parents are more concerned about the combined effects of administering many vaccines at one time. Further, many mention a need for setting limits. Several parents think that the limits are changing and that there therefore are limits on how many and which vaccinations children should have as part of the childhood vaccination programme.

The parents are divided on their attitudes towards adding vaccination against rotavirus to the childhood vaccination programme: both their attitudes towards the severity of the effects of rotavirus infection and their willingness to participate in such a vaccination on behalf of their children. One group is positive and would like their children to be vaccinated. They consider rotavirus gastroenteritis to be severe enough and therefore relevant to combat. The other group does not consider the disease very severe and therefore is not as positive about adding vaccination against rotavirus to the childhood vaccination programme. The parents discussed extensively setting limits in relation to vaccination against rotavirus.

In addition, many parents consider rotavirus infection to be a very infectious disease, and some therefore support vaccination. The parents do not know the effectiveness of the vaccine against gastroenteritis generally, and the public authorities consider it very important to ensure that parents do not incorrectly think that vaccinating against rotavirus will protect their child against acute gastroenteritis in a broader sense.

The parents are positive towards administering the vaccine orally. The overall organizational conclusion among parents is that the vaccine should optimally be implemented in the existing structures for general practitioner consultations and the childhood vaccination programme. A few parents emphasized the possibility of solely offering the vaccine to selected (vulnerable) groups of children instead of offering it to all children. Most of the mothers surveyed do not see the benefit of adding the vaccination during the woman's consultation with the general practitioner at 8 weeks after birth, since they consider this as a time when they can consult the general practitioner and focus on themselves.

The parents' self-rated probability of participating in vaccination against rotavirus as part of a future childhood vaccination programme was divided. Slightly more than half the parents would seek the vaccination; slightly less than half said that they would decline or were undecided. None of the parents would vaccinate their children if they had to pay for it themselves.

The decisive argument for declining the vaccination is not considering rotavirus gastroenteritis to be severe enough. Nevertheless, the parents have difficulty in deciding whether the vaccination should become part of the childhood vaccination programme. Many therefore urge the public authorities to assess whether rotavirus infection is severe enough to include this vaccination in the childhood vaccination programme.

The literature in this area does not provide much support for the results of the focus group interviews. The main reason, however, is the quantity and type of literature. There is little literature within this topic and very few studies that specifically focus on vaccination against rotavirus. Further, the design of most of the studies found does not fit into the hierarchy of evidence.

Overall, parents' discussions about setting limits, the severity of the disease and the purpose of vaccinating children are the most important findings to consider in the continued decision-making process related to potentially implementing vaccination against rotavirus. Given the other findings in the focus group interviews, adding vaccination against a disease of moderate severity to the childhood vaccination programme may clearly have ethical implications. If parents do not consider the disease to be severe enough, the population's attitudes towards the childhood vaccination programme and its aims might change. Thus, the participation in the programme risks being reduced. This should also be considered in relation to the fact that the argument for parents who say they would participate in the vaccination against rotavirus is that they trust the assessment of the Danish Health and Medicines Authority that the disease for which vaccination is proposed is important and severe enough to add it to the childhood vaccination programme. Decision-makers should therefore consider the implications of adding vaccinations to the childhood vaccination programme based on the importance from a societal perspective instead of based on narrow health system calculations, and especially being explicit about which reasons are crucial in this decision. According to the Danish Health and Medicines Authority, the severity criterion has previously been important in determining which vaccinations to include in the childhood vaccination programme. The question is which considerations will be emphasized in the priority-setting of the future.

## Organization

It is concluded that the two-dose vaccine has a clear advantage in implementation, since the childhood vaccination programme needs to add one less dose than with a three-dose vaccine, but planning must take place to include either vaccine, since rotavirus vaccination is subject to public procurement tendering in accordance with European Union rules.

Adding this vaccine has been relatively easy in Finland and Norway, since the existing childhood vaccination programme includes consultations that already fit the approved administration schedules for the vaccines.

In Denmark, there are four theoretical options for adding rotavirus vaccination to the childhood vaccination programme.

- Option 1: maintain the current childhood vaccination programme and administer two doses of rotavirus vaccine at 3 and 5 months of age, respectively. This option is the simplest way to adjust the programme but is only relevant in practice if a two-dose vaccination is added.
- Option 2: move the current standard examination of children at 5 weeks of age to 6 weeks of age, thus administering the first dose at 6 weeks of age, the second dose at 3 months of age and the possible third dose at 5 months. Option 2 would be equivalent to the practice recommended to be implemented in Norway. Consultations in Denmark's childhood vaccination programme are often delayed more than 1 week, but option 2 would theoretically mean a 1-week delay in the only systematic medical examination of infants currently taking place in Denmark, and there may be concern about how moving this might affect the general participation in vaccination.
- Option 3: off-label use of rotavirus vaccine at the 5-week examination: that is, administering the first dose at 5 weeks of age, the second dose at 3 months of age and a possible third dose at 5 months of age. Option 3 avoids moving or adding consultations in the childhood vaccination programme. Nevertheless, no large clini-



cal study supports initiating rotavirus vaccination before 6 weeks of age, and it is therefore not indicated.

- Option 4: begin rotavirus vaccination at the mother's postpartum examination: that is, administering the first dose at 8–9 weeks of age, the second dose at 3 months of age and a possible third dose at 5 months of age. Administering the first dose at 8–9 weeks of age is in accordance with most childhood vaccination programmes against rotavirus. Option 4 would result in one extra consultation in the childhood vaccination programme, and there is therefore concern about the participation in the entire vaccination programme. The parents say that they will follow the recommendations of the Danish Health and Medicines Authority but think that the postpartum examination of the mother should not be linked to a childhood vaccination.

Implementing a catch-up programme to vaccinate all children in the target group at the same time that the vaccination is added to the routine programme is difficult, but adding a two-dose vaccination is easier than adding a three-dose vaccination. Administering the first dose of the vaccine against rotavirus infection early in the childhood vaccination programme is also easier: that is, option 2 at 6 weeks of age or option 3 at 5 weeks of age.

An average general practitioner would have to schedule about 10 extra consultations per year compared with current practice if vaccination against rotavirus infection is implemented in Denmark. The Organisation of General Practitioners in Denmark has not dismissed these options but does not consider rotavirus vaccination to be a priority.

If rotavirus vaccination is implemented, this should be followed up with guidance for parents, which should be able to take place in the usual manner as a combination of mass media and specifically targeted information. In addition, health personnel in general practice would need to be trained in how to administer the vaccine, in effectiveness and safety and in the importance of complying with the relatively narrow time intervals. Further, a decision needs to be taken on whether any catch-up programme should be recommended, and this is not recommended in several countries.

Finally, the monitoring of rotavirus vaccination should be prepared before adding this vaccination. Statens Serum Institut (National Institute for Health Data and Disease Control) can manage the monitoring, which specifically for rotavirus vaccine is recommended to include surveillance of the vaccination participation rate, incidence of rotavirus infection, circulating genotypes of rotavirus and more intensively monitoring the safety of rotavirus vaccination (with a special focus on intussusception).

## Economics

Based on assumptions on the expected trends and transmission of rotavirus related to a cohort of children in the first 5 years of life, the costs and benefits were modelled in relation to vaccinating children against rotavirus versus not vaccinating them. The model is based on a similar model prepared by the Norwegian Knowledge Centre for the Health Services.

The cost–effectiveness analysis included information on the incidence of rotavirus infection in Denmark, the quality of life of children infected with rotavirus in Denmark, medicine prices in Denmark and other factors. The analysis showed that the cost per quality-adjusted life-year gained is about DKK 371,000 for vaccination with

Rotarix and DKK 532,000 for vaccination with RotaTeq based on a narrow health-sector perspective. In contrast, a broader societal perspective that includes the value of parents' reduced absence from work because of vaccination shows that vaccination with either vaccine adds positive economic value (the benefits exceed the costs).

Sensitivity analysis of the results shows that a 50 % discount in the price of the vaccine would approximately halve the cost per quality-adjusted life-year gained. Based on the broader societal perspective, the sensitivity analysis shows that the calculated positive socioeconomic benefit of adding rotavirus vaccination remains positive as long as parents' actual current sick leave resulting from children's infection with rotavirus is at least half of the number used in the modelling of economic costs and benefits.

Finally, the analysis of operating costs for the health system shows that the annual cost of adding vaccination against rotavirus to the childhood vaccination programme would be DKK 46 million for vaccination with Rotarix and DKK 62 million for vaccination with RotaTeq based on the pharmacies' purchase prices. If the discount for a collective purchase of vaccine for all of Denmark were 25 %, the annual costs would be DKK 36 million for Rotarix and DKK 49 million for RotaTeq.

As indicated in the description of the methods used in the economic analysis, these results are uncertain. One reason is that the model used simplifies reality, and another reason is that many of the parameters used are not known precisely but are estimated based on existing data and studies.

The most important weaknesses of the modelling include the following.

- Any community (herd) immunity resulting from vaccination is not included. Since vaccines inherently strongly influence the frequency of infections, ignoring any additional effect in the form of community immunity is not considered to be able to change the overall result decisively.
- The model assumes that rotavirus infection provides full immunity, but children may be reinfected. Nevertheless, the existing data do not enable initial infection to be differentiated from reinfection.
- The parents and not the children themselves rate the children's health-related quality of life in rotavirus infection. The people who are ill normally rate their own health-related quality of life to obtain credible estimates. Nevertheless, studies of this could not be obtained. Similarly, it can be discussed whether quality-adjusted life-years as a measure of effect adequately describes how vaccination affects children's health, since the calculation of quality-adjusted life-years is inherently based on assumptions and simplifications. However, the literature frequently uses quality-adjusted life-years as a measure of effects in the economic analysis of vaccination.
- The risk of parents acquiring rotavirus infection from their children is not included. Vaccination would also reduce the risk of infection among family members older than 5 years. Even though this risk is estimated to be minimal, including this would further increase the societal benefits of vaccination and thus reduce the total cost.
- The analysis does not consider that rotavirus infection may affect the health and the length of hospitalization of other children who are already hospitalized. Including these factors is considered to reduce the total costs of vaccination and treating rotavirus infection, but no useable studies focusing on this were found. Note that children who have acquired rotavirus infection in hospital and become ill after discharge are included.

- The analysis does not consider that the effectiveness of the vaccine may change over time. The studies on which the effectiveness of vaccination is estimated measure the efficacy during 1–2 years. Some studies show a slight decline in the efficacy from the first to the second year, but for RotaTeq the trend in the measured efficacy has not been investigated. Including this could have resulted in slightly higher costs and thereby a slightly higher incremental cost–effectiveness ratio. The efficacy is not included, since the trend over time for both vaccines during the first 5 years of life is not known precisely.
- The analysis is based on estimates of efficacy (under controlled conditions) and not effectiveness (under routine conditions), but one may argue that effectiveness data provide a more realistic sense of the effect of the vaccine in accordance with Drummond et al. (*Methods for the economic evaluation of health care programmes*, Oxford University Press, 2005). The sensitivity analysis shows, however, that this does not decisively change the overall result, since an estimated lower effectiveness of the vaccines on the number of hospital admissions under routine conditions (estimated to be 85 %) only results in a slight increase in the incremental cost–effectiveness ratio. Further, it is necessary to be aware that the grade of evidence in studies of effectiveness is low and that the results may be influenced by other factors than the vaccine, such as random variation in the incidence rate.
- Many minor costs of vaccination have been ignored. This applies to the increased cost of gathering data in connection with the possible monitoring of the effectiveness of the vaccination. Similarly, the costs of informing the families of children about the vaccination against rotavirus have been ignored. In contrast, the costs of parents’ transport, extra use of diapers and special care for children with rotavirus infection have been ignored, and including these factors would reduce the total socioeconomic costs of vaccination to society.

Note that these problems and limitations are common to most of the economic analyses of vaccination against rotavirus infection in the literature. Nevertheless, the assessment is that the conclusion of the economic analysis would not differ decisively if the model included the limitations mentioned.

## Overall assessment

The chapter on overall assessment summarizes the field briefly and the most important results of the report. Further, the results are assessed and the results from the four categories are weighed against one another. The chapter ends with a summary.

Most children in Denmark acquire gastroenteritis before they become 5 years old, and rotavirus is often the cause. Children typically have fever and vomit and/or have diarrhoea. These children usually become healthy without intervention in 3–7 days. Some children, however, have deficiencies of fluids and electrolytes to the extent that they must be hospitalized and be treated with intravenous fluids.

About 85–90 % of the children in Denmark participate in the childhood vaccination programme and are vaccinated against several diseases. Denmark has two well-tested and approved vaccines against rotavirus. Both vaccines are administered orally and not by intradermal injection as are the other vaccines in the childhood vaccination programme.

WHO and scientific societies in Denmark and the rest of Europe have recommended that children be vaccinated against rotavirus. Several European countries have implemented vaccination against rotavirus in their childhood vaccination programmes.

Other European countries have decided not to add rotavirus vaccination to their childhood vaccination programmes, and others are still deciding.

The purpose of this health technology assessment is to contribute to a decision-making basis that outlines the costs and benefits of implementing vaccination against rotavirus in Denmark's childhood vaccination programme. This assessment outlines: 1) the effectiveness and side effects of vaccination against rotavirus; 2) parents' attitudes towards adding vaccination against rotavirus to the existing childhood vaccination programme; 3) the organizational opportunities to implement the vaccination; and 4) the economic effects for the health system and for society. The assessment included systematic literature review, focus group interviews, gathering information from key informants, analysis based on registry data and the results of a health technology assessment carried out in Norway.

Both vaccines have well-documented effectiveness based on high quality evidence, and vaccination can significantly reduce both the frequency and severity of rotavirus infection. Further, the registered side effects of both vaccines among vaccinated children are of the same type and frequency as those among children who received placebo. The clinical studies have shown great differences in the effectiveness of the vaccine in high-income countries and low-income countries. One reason is that the health systems differ considerably in these two groups of countries. This assessment has also therefore assessed the effectiveness during routine use in several of the high-income countries that have added this vaccination to their childhood vaccination programmes. The efficacy found in well-controlled clinical studies is slightly higher than the effectiveness found in routine use, probably mainly because that the entire population does not participate in vaccination in routine conditions. The effectiveness of the two available vaccines does not differ overall, and the effectiveness of the vaccination is estimated to be about 70 % for avoiding rotavirus infection, 90 % for avoiding a consultation with a physician and more than 95 % for avoiding hospitalization. Both vaccines are thus very effective and safe.

The quality of evidence from the studies that assess the efficacy in controlled trials is high, and the quality of evidence from the studies examining the effectiveness under routine conditions is moderate.

High quality evidence indicates that rotavirus vaccine has no substantial interaction with the vaccines that are part of Denmark's childhood vaccination programme. It would therefore be natural to time an added rotavirus vaccination so that it is administered together with some other vaccinations carried out by general practitioners. Implementation in the existing childhood vaccination programme is the preferred option among the parents participating in focus group interviews. This would also avoid one or more extra consultations with a general practitioner. Rotarix requires two doses and RotaTeq three doses to obtain full protection. The entire vaccination programme should be completed by the age of 6 months, since the risk of acquiring rotavirus infection increases considerably after this age. The vaccines have not been approved for administration before children are 6 weeks old, and vaccination begins at 2 months of age in most of the countries that have implemented rotavirus vaccination. The report presents several alternatives for adding vaccination against rotavirus to Denmark's childhood vaccination programme. Without changing the scheduled times in the existing childhood vaccination programme, the two-dose vaccine can be added at the existing consultations at 3 and 5 months of age. Implementing the three-dose vaccine would require moving the existing consultation at 5 weeks of age to 6 weeks of

age. The Organisation of General Practitioners in Denmark, however, does not see the benefit of moving the scheduling of the current vaccination programme. Another option is to administer the first dose at 8–9 weeks of age, when a postpartum follow-up examination of the mother is offered. The participants in the focus group interview did not support adding a vaccination in connection with the postpartum examination of the mother since they think that this consultation should focus on the mother's well-being and health and not on the child. A third option is to begin rotavirus vaccination one week earlier than recommended, administering the first dose at the existing standard consultation at 5 weeks of age. Nevertheless, no large clinical study supports the effectiveness of vaccination before 6 weeks of age. Based on the options assessed, implementing the two-dose vaccine (Rotarix) would be easier, since this can be administered at the existing consultations at 3 and 5 months of age. However, public procurement tendering in which both vaccine manufacturers would be able to bid would have to be followed in accordance with European Union rules before vaccination against rotavirus infection could be added to Denmark's childhood vaccination programme.

According to the Danish Health and Medicines Authority, the purpose of Denmark's childhood vaccination programme is to protect children from diseases that can result in either death or long-term harm. The Authority has previously maintained that Denmark should not implement vaccinations in the childhood vaccination programme merely because this is feasible. Rotavirus infection almost never results in death or long-term harm in such countries as Denmark, which has a well-developed health system. Further, the literature review shows that rotavirus vaccination is not associated with children's mortality.

Several of the interviewed parents said that limits need to be set about how many and which vaccinations their children should have, and several of the interviewed parents stated that the saturation limit is about to be reached if vaccination against acute gastroenteritis is implemented. It can therefore not be excluded that the otherwise very high trust in the composition of the current childhood vaccination programme expressed by the interviewed parents might change if vaccination against rotavirus were added to the childhood vaccination programme. This could indirectly affect the participation in the programme, which already has insufficient participation in the striving to eradicate such diseases as measles, for which a participation rate of 95% is considered necessary. Adding vaccination against rotavirus to Denmark's childhood vaccination programme would therefore require a strategy for informing both parents and general practitioners and other relevant health personnel that considers counteracting the low participation in the rest of the childhood vaccination programme. In addition, regularly monitoring the participation rates in the rest of the childhood vaccination programme would be important. This assessment used a qualitative method to investigate the perspectives of citizens and patients, and the parents interviewed are all from Greater Copenhagen. As a result, no conclusion can be drawn on how widespread these attitudes are. A quantitative survey with a random sample of parents from all of Denmark could contribute to determining this.

This assessment has not attempted to assess risk stratification with the aim of deciding whether special groups of children at higher risk should be vaccinated. Nevertheless, vaccination against rotavirus is especially effective and should be considered as a preventive option for children with a very high risk of severe effects of rotavirus infection, such as children with chronic disease or children with cancer.

Based on the literature review of the efficacy and effectiveness of the vaccines and the estimated incidence of rotavirus infection in Denmark in the section on technology, implementing rotavirus vaccination in Denmark's childhood vaccination programme would be expected to prevent about 30,000 cases of acute gastroenteritis, 9000 physician consultations and 1100 hospital admissions per year.

This report assesses the direct costs to the health system of implementing a vaccination programme. With an expected discount of 25 % for wholesale purchasing, the total cost of implementing Rotarix vaccination would be about DKK 36 million per year and DKK 49 million annually for RotaTeq. The difference results from RotaTeq requiring an extra physician consultation for the third dose, whereas Rotarix can be administered in two doses within the existing standard examinations by general practitioners. Although implementing the two-dose vaccine in the current childhood vaccination programme should be simplest and least expensive, public procurement tendering in accordance with European Union rules is assumed to change the prerequisites for the costs in the economic calculations considerably.

The cost to the health system of every quality-adjusted life-year saved would be about DKK 371,000 for Rotarix vaccination and about DKK 532,000 for RotaTeq vaccination. Thus, the economics from the narrow viewpoint of the health system shows that this vaccination has a relatively high price per quality-adjusted life-year compared with other health interventions.

Based on a broader societal perspective, however, which includes the value of reduced absenteeism if the children are vaccinated, the analysis shows that vaccination with either vaccine adds positive economic value.

Regularly monitoring the indirect economic effects would be important if rotavirus vaccination is implemented. WHO thus recommends monitoring the participation in the vaccination programme, the incidence of rotavirus infection, the circulating rotavirus genotypes and safety, especially focusing on intussusception, in connection with adding the vaccination. These monitoring measures are easy to implement in Denmark, which already has several well-established national systems that enable this part of the surveillance.

In conclusion, two very effective and safe vaccines have convincing preventive effectiveness in relation to morbidity measured by the number of cases of diarrhoea, physician consultations and hospital admissions. Implementing vaccination against rotavirus is a rational intervention based on a socioeconomic perspective that includes the societal value of parents' absence from work. In contrast, the cost of implementing vaccination against rotavirus would not be offset by a similar reduction in treatment costs, and the intervention would thus not save money within the narrow perspective of the health sector.

Implementing the two-dose vaccination in the current childhood vaccination programme would be the simplest and least expensive option, but public procurement tendering in accordance with European Union rules with the participation of both vaccine manufacturers would probably reduce the final cost of the vaccine considerably. Many of the parents who participated in the qualitative interviews as part of investigating the perspectives of citizens and patients said that they do not consider acute gastroenteritis to be severe enough to warrant implementing vaccination against rotavirus in Denmark's childhood vaccination programme and raised the issue of a possible satura-

tion point for vaccination. Based on this and based on the views expressed by the Danish Health and Medicines Authority on Denmark's childhood vaccination programme, discussing and clarifying the severity principle in the childhood vaccination programme will be decisive for deciding whether the childhood vaccination programme should include this vaccination. Nevertheless, the vaccines are clearly effective and safe and can be relatively easily be added to Denmark's childhood vaccination programme. The modelling shows that the vaccination has an overall socioeconomic benefit for society but a net cost to the health system.

## Projektgruppe

Sundhedsstyrelsen vil gerne takke projektgruppen for deres arbejdsindsats. Projektgruppens habilitetserklæringer er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Lars Jørgen Østergaard (formand)  
*Ledende overlæge, ph.d., professor*  
*Infektionsmedicinsk afdeling Q, Aarhus Universitetshospital*

Christian Wejse  
*1. reservelæge, ph.d., lektor*  
*Infektionsmedicinsk afdeling Q, Aarhus Universitetshospital/Aarhus Universitet*

Anders Pærregaard  
*Overlæge, dr.med.*  
*Børneafdelingen, Hvidovre Hospital*

Blenda Elisabeth Böttiger  
*Overlæge, dr. med. (indtil 31. december 2011)*  
*Virologisk Afdeling, Statens Serum Institut*  
*Overlæge (pr.1. januar 2012)*  
*Klinisk Mikrobiologisk Afdeling, Skånes Universitetssjukhus*

Per Kallestrup  
*Praktiserende læge, ph.d., lektor*  
*Skødstrup Lægepraksis/Aarhus Universitet*

Berit Sanne Andersen  
*Overlæge, ph.d., lektor*  
*Afdeling for Folkeundersøgelser, Regionshospitalet Randers*

Christina Stentoft Hoxer (borgeranalysen)  
*Konsulent, cand.scient.san.publ.*  
*Rambøll Management Consulting*

Flemming Witt Udsen (organisationsanalysen)  
*Konsulent, cand.oecon.*  
*MTV og Sundhedstjenesteforskning, Region Midtjylland*

Kristian Kidholm (økonomianalysen)  
*Cand.rer.soc, ph.d.i sundhedsøkonomi*

Diana Reerman (projektleder)  
*Akademisk medarbejder, cand.scient.san.publ.*  
*Sundhedsstyrelsen*

Line Holt  
*Akademisk medarbejder, cand.scient.san.publ.*  
*Sundhedsstyrelsen*



Birgitte Holm Petersen  
*Informationsspecialist, Master of Library & Information Science*  
*Sundhedsstyrelsen*

Anne Bøgh Mortensen  
*Studertermedhjælper, stud.scient.san.publ.*  
*Sundhedsstyrelsen*

Signe Frederiksen Svane  
*Studertermedhjælper, stud.scient.san., ergoterapeut*  
*Sundhedsstyrelsen*

## Referencegruppe

Referencegruppen består af repræsentanter for interessenter i forhold til evt. indførelse af vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram.

Referencegruppen er inviteret til et møde i februar 2012 i Sundhedsstyrelsen med projektgruppen for at diskutere et første udkast til MTV'en, som de fik tilsendt en uge uge forud for mødet. Endvidere fik referencegruppen mulighed for at sende skriftlige kommentarer i forbindelse med peer review-processen i april 2012. Formålet er, at referencegruppen har mulighed for at afgive kommentarer til den foreløbige rapport. Alle kommentarer er gennemgået og vurderet af projektgruppen. Følgende interessenter er repræsenteret i referencegruppen:

- Dansk Selskab for Mikrobiologi
- Dansk Epidemiologisk Selskab
- Statens Institut for Folkesundhed
- Københavns Universitet, Center for Epidemiologi og Screening
- Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
- VaccinationsForum
- GlaxoSmithKline Pharma /S
- Sanofi Pasteur MSD ApS
- Dansk Industri
- Sundhedsstyrelsens Vaccinationsudvalg

Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Infektionsmedicin, Dansk Selskab for Almen Medicin, Dansk Samfundsmedicinsk Selskab, Lægemiddelstyrelsen<sup>□</sup> (Forbrugersikkerhed), Danske Regioner, Statens Serum Institut, Lægemiddelindustriforeningen, Danske Patienter samt Praktiserende Lægers Organisation (Lægeforeningen) blev desuden tilbudt at indgå i referencegruppen. Der kan være overlap mellem vaccinationsudvalgets medlemmer og inviterede selskaber. Sundhedsstyrelsen vil gerne takke referencegruppen for deres konstruktive kommentarer til rapportens indhold.

---

□ Lægemiddelstyrelsen fusionerede med Sundhedsstyrelsen den 01. marts 2012 og skiftede navn til Sundhedsstyrelsen

## Rapportens opbygning

Sammenfatningen kan læses selvstændigt og indeholder en introduktion, de enkelte kapitelsammenfatninger samt samlet vurdering.

I kapitlerne beskrives resultaterne fra litteraturen, mens evidensstabeller og samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet findes i bilag.

Rapporten er opbygget på følgende måde: Først findes en præsentation af projektgruppen samt en sammenfatning af hele rapporten på dansk og engelsk. Ordlisten beskriver faglige udtryk og ord, der er anvendt i rapporten.

I kapitel 1 bliver baggrund, formål og afgrænsning for projektet gennemgået. Samtidig præsenteres MTV-spørgsmålene. Kapitel 2 giver en introduktion til rotavirus og vaccination og henvender sig til læsere uden klinisk kendskab til området. I kapitel 3 gennemgås det teknologiske aspekt af denne MTV. Kapitel 4 omhandler borgerperspektivet og i kapitel 5 præsenteres en organisatorisk analyse af indførelse af vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram. Kapitel 6 indeholder en sundhedsøkonomisk analyse. Endelig findes en samlet vurdering af rapportens resultater i kapitel 7.

Efter referencelisten opstilles i rapportens bilag bl.a. evidensstabeller og vurderingsskemaer for de inkluderede studier samt beskrivelse af litteratursøgningerne.

# Ordliste

Ord, der forklares i ordlisten, er markeret med \* første gang, de optræder i teksten.

<b>Antistofrespons</b>	Stigning i forekomst af antistoffer som følge af forekomst af bestemte antigener
<b>Bias</b>	Forudindtagethed, partiskhed, skævhed. En proces under planlægning, udførelse eller analyse af en undersøgelse, der har tendens til at medføre resultater eller konklusioner, der på en systematisk måde afviger fra sandheden
<b>Case-kontrol</b>	I case-kontrol studiet er det primære udvælgelseskriterium en gruppe syge, hvis eksponeringsforhold sammenholdes med eksponeringsforholdene i den underliggende studiebase (kontrollerne)
<b>Case-serie</b>	Flere individuelle tilfælde med kendt eksponering og behandling
<b>Cochranereview</b>	Cochranereviews er artikler, som systematisk samler og vurderer resultaterne af alle tidligere offentliggjorte undersøgelser, der er lavet om effekten af en bestemt behandling
<b>Cost-effectiveness</b>	Økonomisk analyse, hvor to eller flere alternativer sammenlignes ved forholdet mellem omkostninger (kr.) og konsekvenser (naturlige enheder, fx vundne leveår)
<b>Cost-utility</b>	I en cost-utility analyse udregnes gevinsterne ved patientrelaterede ydelser i form af vundne QALY (kvalitetsjusterede leveår eller Quality Adjusted Life-Years). Begrebet QALY kan opfattes som et forsøg på at definere et universelt mål for sundhedsgevinst af patientrelaterede ydelser som både medtager effekt på sygelighed og dødelighed
<b>Dobbelt blindet</b>	Dobbeltblinding anvendes til sikring af, at forskeren og forsøgspersonen ikke ved, hvem der behandles med det stof, hvis effekt skal undersøges
<b>DRG</b>	Diagnose Relaterede Grupper er en økonomisk beregningsmetode til at værdisætte og afregne sundhedsydelser
<b>Driftøkonomisk analyse</b>	En driftøkonomisk analyse omfatter vurdering af udgifter og indtægter ved etablering og anvendelse af en teknologi på den enkelte afdeling, sygehus eller region
<b>Effectiveness</b>	Vurdering af en behandlings fordele under rutineomstændigheder
<b>Flokimmunitet</b>	Modstandskraft i en stor gruppe mod en bestemt infektion. Hvis en tilstrækkelig stor andel af en befolkning er immun mod et specifikt infektiøst agens, fx for mæslinger, så får disse virus svært ved at finde ikke-immune individer at inficere og ophører med at cirkulere i populationen.
<b>Gastroenteritis</b>	Mave-tarminfektion, akut diarré. Se nærmere i kapitel 3 Om rotavirus
<b>Genotype</b>	Sammensætningen af gener (arvemasse) hos en organisme, dvs. noget, der er arvelighedspræget. Genotype er udtryk for summen af de påvirkninger, som arveanlæggene udøver på et individs observerbare egenskaber
<b>ICER</b>	ICER (Inkrementelle Cost-Effectiveness Ratio) udtrykker hvor meget, det koster at opnå én ekstra enhed (fx et ekstra leveår) hvis en ny behandling tages i anvendelse i stedet for et andet alternativ (typisk den nuværende behandling)
<b>Incidens</b>	Optræden af nye sygdomstilfælde
<b>Immunogenecitet</b>	Immunforsvarets reaktion på fremmede stoffers indtrængning i kroppen
<b>Kvalitetsjusterede leveår / QALY</b>	Begrebet QALY kan opfattes som et forsøg på at definere et universelt mål for sundhedsgevinst af patientrelaterede ydelser, som både medtager effekt på sygelighed og dødelighed
<b>Median</b>	Den talværdi der i en rangordnet række af talværdier deler materialet i to halvdele med lige mange talværdier i hver, dvs. den midterste værdi

<b>Non-specifik effekt</b>	Effekt udover den specifikke effekt, dvs. positive eller negative effekter på andre tilstande, end den der vaccineres mod
<b>Notifikationer</b>	Anmeldelser
<b>Oral Polio vaccine</b>	Vaccine mod Polio som indtages via munden
<b>Personår</b>	Den tid en population har været i risiko for at dø
<b>Post-marketing</b>	Opgørelser over effekter af vacciner i de populationer, der har fået dem. Ofte studier med en lavere evidensgrad og højere risiko bias
<b>Randomiserede</b>	Tilfældig udvælgelse af personer til to eller flere behandlingsgrupper
<b>Reaktogenicitet</b>	Konvertering fra seronegative til seropositive for antirotavirus-IgA-antistoffer
<b>Relativ risiko</b>	Udtrykker ratioen (forholdet) mellem incidensen af en begivenhed (fx effekt) hos en gruppe personer i forhold til incidensen af samme begivenhed hos en anden gruppe personer
<b>Serokonvertering</b>	Konvertering fra seronegative til seropositive for antirotavirus-IgA-antistoffer
<b>Signifikans</b>	Anvendes i sammenhæng med videnskabelige resultater, som kan siges at være signifikante, hvis den statistiske test indikerer, at det er usandsynligt, at resultatet er opstået alene ved et tilfælde
<b>Tarminvagination</b>	Sygdom hos småbørn, som opstår ved at et øvre tarmsegment forskydes ind i en tilstødende del af tarmen. Dette giver mavesmerter og blødning og kan føre til afklemning af blodårerne i tarmvæggen og i værste fald til død
<b>Trials</b>	Kliniske forsøg
<b>Virus</b>	Mikroorganismer, der ikke er i stand til at formere sig alene, men invadere en værtscelle og overtage dens maskineri for at kunne lave flere viruspartikler. Et virus består af genetisk materiale (DNA eller RNA) omgivet af en beskyttende proteinkappe, der er i stand til at hægte sig fast på celler og derefter trænge ind i dem
<b>Økologisk studie</b>	Studiedesign til undersøgelse af sammenhænge mellem eksponering og udfald i populationer (og ikke hos individet). Studiedesignets begrænsninger er dets manglende evne til at koble eksponering og udfald hos enkelt-individer samt dets manglende mulighed for at kontrollere for confounders

# 1 Introduktion

## 1.1 Baggrund

Rotavirus er den hyppigste årsag til akut dehydrerende diarré hos små børn under fem år og er på globalt plan den vigtigste årsag til alvorlig diarré i denne aldersgruppe (1). De fleste børn får rotavirus, inden de er fyldt to år (2). Sværhedsgraden varierer fra helt symptomfri til indlæggelse med behov for drop og væskebehandling. Sygdommen varer sædvanligvis en uges tid.

Rotavirus er ekstremt smitsomt, og er ét barn i institutionen smittet, bliver resten af børnene i institutionen meget nemt smittede. Traditionel forebyggelse som grundig håndvask er langt fra nok til at undgå spredning af rotavirus, og afspritning har ingen effekt. Fra en person smittes med rotavirus til symptomer viser sig, kan der gå et par dage. I denne periode smitter personen ikke. Når sygdommen bryder ud udskilles der store mængder virus i diarré og opkast, som gør det svært at undgå at smitte andre personer.

Danske undersøgelser har vist, at rotavirus årligt forekommer hos 31.200 -52.000 børn afhængig af årstal for opgørelsen og anvendte opgørelsesmetode, hvilket medfører ca. 6.500-31.000 henvendelser til praktiserende læge og ca. 1.200 hospitalsindlæggelser. Disse estimerer svarer godt overens med opgørelser fra Norge og Sverige. De indlagte børn bliver raske i løbet af en uges tid, hvis de får tilstrækkeligt med væske. Det er derfor yderst sjældent, at børn i Danmark dør af diarré pga. rotavirus. På verdensplan dør ca. 5-600.000 børn, primært i udviklingslande, hvert år af sygdommen, fordi der ikke er adgang til tidlig og korrekt væskebehandling (3). Inden indførelse af rotavirusvaccination blev der på verdensplan estimeret at forekomme 114 millioner tilfælde med diarré forårsaget af rotavirus, 24 millioner lægebesøg og 2,4 millioner hospitalsindlæggelser (4), heraf 700.000 lægebesøg og 87.000 indlæggelser årligt i EU-lande (5). Derudover er der også andre samfundsøkonomiske belastninger forbundet med sygdommen, fx i form af produktionstab hvis forældrene må blive hjemme for at passe et sygt barn eller selv bliver smittede. Der kan også hos voksne opstå alvorlig diarré som følge af rotavirus (6).

Rotavirusinfektion kan forebygges ved vaccination. På nuværende tidspunkt er der i Danmark givet tilladelse til to rotavirusvacciner (Rotarix fra producent GlaxoSmithKline Pharma A/S og RotaTeq fra producent Sanofi Pasteur MSD ApS). Begge vacciner tilhører nogle af de mest gennemprøvede af alle vacciner, og de regnes for meget effektive og sikre. Begge vacciner findes som dråber og gives oralt, men dosering gives i hhv. to og tre doser.

WHO anbefalede i 2007 rotavirusvaccination i bl.a. Europa, hvor rotavirusvaccination nu er indført i Finland, Luxembourg, Østrig, Belgien. Andre lande har taget stilling og fravalgt vaccination, fx Spanien og Frankrig, mens lande som Sverige og Norge overvejer. I Danmark efterlyste Folketingets Sundhedsudvalg i 2010 en vurdering af området. Sundhedsstyrelsens vaccinationsudvalg er et fagligt udvalg, som rådgiver styrelsen om anvendelse af vacciner mod infektionssygdomme. Udvalget har anmodet om udarbejdelse af en MTV-rapport, som belyser fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus som en del af det danske børnevaccinationsprogram. En MTV dokumenterer og vurderer den foreliggende viden på et område. Der fokuseres på de sundhedsfaglige, borger/patientmæssige, organisatoriske og økonomiske aspekter. MTV'en

munder ud i en rapport, der bidrager til bedre prioritering og planlægning på sundhedsområdet.

## 1.2 Formål og MTV-spørgsmål

Det er rapportens formål at bidrage med et beslutningsgrundlag, der belyser fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram.

Følgende MTV-spørgsmål søges besvaret i de fire aspekter:

### Teknologi

- Hvilken evidens er der for, at indførelse af rotavirus vaccination i det danske børnevaccinationsprogram medfører bedre sundhed? Herunder belyse dels effekten på hyppighed og sværhedsgrad af rotavirusinfektion samt den samlede sygelighed.
- Hvilke bivirkninger er der forbundet med vaccination mod rotavirus?
- Hvilken interaktion er der med andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet?

### Borger

- Hvad er danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination?
- Hvad er danske forældres holdninger til indførelse af vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram?

### Organisation

- Hvilke andre europæiske lande har erfaring med at indføre vaccination mod rotavirus i deres børnevaccinationsprogram, og hvad er de organisatoriske erfaringer herfra?
- Hvilke organisatoriske muligheder og barrierer er der for at inkludere vaccination mod rotavirus i det nuværende børnevaccineprogram?

### Økonomi

- Hvad er vaccinerne cost-effectiveness forhold i hhv. et sundhedsvæsens- og samfundsmæssigt perspektiv (inklusiv produktionstab pga. sygefravær)?
- Hvilke driftsøkonomiske konsekvenser har indførelsen af vaccination mod rotavirus?

## 1.3 Målgruppe

Målgruppen for denne MTV er primært Sundhedsstyrelsens vaccinationsudvalg som rådgiver Sundhedsstyrelsen. Desuden Sundhedsstyrelsens enhed for Sygehuse og Beredskab, Regerings Sundhedsudvalg, Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse. Dernæst vil den have relevans for klinikere, især de praktiserende læger. Andre interessenter er Danske Regioner, vaccineproducenter og -distributører, patientrepræsentanter, forskere samt offentligheden.

## 1.4 Afgrænsning

Der fokuseres i denne MTV på at vurdere effekten af de to godkendte vacciner i Danmark. Der er en række andre vaccinekandidater undervejs, men disse er formentlig langt fra markedsgodkendelse og litteraturen om dem er sparsom. Derfor er de ikke inddraget i MTV'en.

Risikostratificering er ikke en del af MTV-spørgsmålene, hvorfor det ikke er medtaget i den systematiske gennemgang af litteraturen. Emnet er kort berørt i kapitel 2 Om rotavirus.

## 1.5 Metode

Til belysning af MTV-spørgsmålene er der for alle fire aspekter foretaget systematiske litteraturgennemgange. I Bilag 2 findes de specifikke søgestrategier for de fire kapitler. Borgerdelen er suppleret med fokusgruppeinterview, mens der til organisationsanalysen er indhentet oplysninger fra nøglepersoner. Økonomianalysen indeholder analyser baseret på registerdata og på en økonomisk model, som er anvendt i en norsk MTV-rapport.

Kun studier, der efter kritisk litteraturvurdering vurderes at have en tilstrækkelig høj kvalitet, blev inkluderet i analyserne.

De inkluderede studier beskrives i evidensstabeller (se bilag). I disse anvendes Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendation (Bilag 1b), der udelukkende graderer evidensniveauet efter studiernes design.

For hvert MTV-spørgsmål er der udarbejdet en samlet bedømmelse af den relevante litteraturs kvalitet (se bilag). Evidensstyrken bag projektgruppens samlede vurderinger baserer sig på Sundhedsstyrelsens anvisninger (Bilag 1). Der er anvendt en konsekvent gradering af evidens i de kapitler, der bygger på vurdering af kvantitative studier. Der anvendes følgende kategorier:

- God evidens (i udgangspunktet svarende til evidensniveau 1a-1c i Bilag 1.2)
- Moderat evidens (i udgangspunktet svarende til evidensniveau 2a-3b i Bilag 1.2)
- Svag evidens (i udgangspunktet svarende til evidensniveau 4-5 i Bilag 1.2).

Bedømmelse af, hvilken kategori der anvendes i de enkelte konklusioner, indbefatter en vurdering af de studier, som underbygger konklusionen, herunder studiedesign, studiernes kvalitet samt studiernes betydning for (klinisk) praksis.

Uddybende beskrivelse af anvendte metoder findes i de enkelte kapitler samt i bilag.

## 2 Om rotavirus

Dette kapitel giver en introduktion til rotavirus og vaccination mod rotavirus og henvender sig til læsere uden særlig klinisk kendskab til områderne.

### 2.1 Biologiske karakteristika ved rotavirus

Virus er mikroorganismen, som består af genetisk materiale (DNA eller RNA) omgivet af en beskyttende proteinkappe og evt. en membran. Viruspartiklen fungerer som en parasit, der hægter sig fast på en celle og trænger ind i den for at bruge den til at kopiere sig selv og sine gener.

Rotavirus er et RNA-virus, som tilhører den såkaldte reovirusfamilien. Der er beskrevet syv grupper (A-G) hvoraf A, B og C forekommer hos mennesker. A er langt den mest udbredte (7). Rotavirus har to proteiner i den ydre proteinkappe. De kaldes hhv. VP7 og VP4, og deres sammensætning bestemmer virussets genotype\*. VP7 proteinet betyder, at virusset er G genotype, og VP4 proteinet definerer P genotypen. Der er foreløbig identificeret 27 G genotyper og 35 P genotyper (8). Fire gruppe A-kombinationer G1P[8], G2P[4], G3P[8] og G4P[8] udgør 90 % af alle rotavirus infektioner hos mennesker. G1P[8] alene er på verdensplan ansvarlig for 60 % - 80 % af infektionerne (9), men der er stor geografisk spredning på forekomsten af de forskellige genotyper. De mange subtyper skyldes til dels, at der er et stort naturligt reservoir hos dyr og disse indgår som for andre virus (fx influenza) i en vekselvirkning med det humane reservoir.

I Danmark blev der i en opgørelse fra 1998, 2000 og 2002 fundet 20 forskellige genotype kombinationer (10). 52 % blev udgjort af de globalt set hyppigste typer G1P[8], G2P[4], G4P[8], mens G9 genotyper udgjorde 12 %. Danske overvågningsdata fra perioden 2005 - 2008 viste, at 40-50 % blev udgjort af G1P[8] i alle sæsoner på nær 2008 samt, at der forekom betydende andele af G2 og G4 typer (5-18 %) (11, 12). I opgørelsen fra 2009 sæsonen blev en undergruppe på 36 personer undersøgt, og her udgjorde G1 og G4 typer 71 % (13).

Idet der findes mange forskellige rotavirus genotyper, der varierer fra år til år og fra region til region, er det muligt, at rotavirustyper, der ikke er dækket af vaccinen, kan dukke op. Desuden består rotavirus' samlede arveanlæg (genom) af RNA i stedet for DNA, hvilket betyder, at det samlede arveanlæg lettere ændres (muterer), og derudover er det samlede arveanlæg inddelt i segmenter som letter rekombination med zoonostiske vira (virus, som stammer fra dyr). I tilfælde af en høj immunitet\* mod rotavirus i befolkningen, er det derfor en teoretisk mulighed, at der kan fremkomme nye virusvarianter, som vaccinerne ikke beskytter imod. De to tilgængelige vacciner udviser dog en betydelig krydsbeskyttelse og har således begge to god effekt mod alle de normalt forekommende genotyper i Danmark. Der er ikke fundet gode studier, der belyser, hvorvidt andre genotyper op i stigende grad vil dukke efter indførelse af vacciner. Det vil derfor være nødvendigt at fortsætte den etablerede overvågning af forekomsten af genotyper for at belyse dette nærmere.

### 2.2 Sygdomsforløb og smitteforhold

Rotavirus inficerer celler i tyndtarmen og forårsager akut gastroenteritis\* (14).

Infektion med rotavirus kaldes derfor ofte rotavirus gastroenteritis (RVGE).

Tarmoverfladen nedbrydes, hvilket medfører svær vandig diarré og udskillelse af store



mængder virus. Rotavirus udskiller et giftstof, som medfører en omfattende ødelæggelse af cellerne i tarmslimhinden. Rotavirus er meget smitsomt, og udskilles i store mængder i fæces. Smitten sker hovedsageligt fækalt-oralt (fra afføring fækalt til mund) fra person til person. Luftbårne partikler fra opkast kan også smitte, da der kun kræves en lille smitsom dosis (<100 viruspartikler) (4).

Diagnose af RVGE stilles ved påvisning af virus i fæcesprøver. Dette sker dog sjældent, da testning ofte fravælges, eftersom behandlingen er uafhængig af påvist rotavirusinfektion. Imidlertid kunne adgang til hurtig rotavirus påvisning i hospitals-modtagelsen have betydning for umiddelbar hjemsendelse af patienter med mild til moderat dehydrering til oral rehydrering hjemme frem for indlæggelse under observation, samt betyde begrænsning af en del unødigt antibiotisk behandling. Perioden, fra en person er smittet til sygdommen bryder ud, er på 2-4 dage, hvorefter der opstår feber, dernæst opkast og efter 1-2 døgn også diarré. Nogle har kun et eller to symptomer (15). Opkastningerne standser som regel efter 1-2 døgn, mens de tynde afføringer kan vare 4-7 dage. Behandlingen sigter primært mod at forebygge dehydrering, og isolation for at undgå spredning af virus. Der er en betydelig underregistrering, da ikke alle børn indlagt med gastroenteritis får foretaget analysen af afføringen. Udskrivningsdiagnosen er ofte blot gastroenteritis og ikke nødvendigvis registreret som rotavirusassocieret. Der er store regionale forskelle på i hvor høj grad rotavirus søges påvist (16).

Der er høj risiko for smitte på hospitalet. En større dansk opgørelse har vist at hos 33 % af de, der får påvist rotavirus i afføringen, er diarréepisoden opstået mere end 48 timer efter indlæggelsen. Der er tale om såkaldt nosokomial infektion (infektion erhvervet på hospital) (17). Der findes ingen tal for, hvad risikoen er for at blive smittet med rotavirus under hospitalsindlæggelse.

### 2.3 Alvorligheden af rotavirusinfektion

Hovedparten af rotavirussygdom i Danmark vil præsentere sig som kortvarig opkastning og/eller diarré og feber. De fleste vil ikke søge læge, og de, der søger læge, vil oftest ikke få foretaget nærmere diagnostik, men få råd om observation af feber og behandling med væske. Forløbet for langt hovedparten af de smittede er derfor mildt, strækkende sig fra helt asymptomatisk til en mild og kortvarig diarré, der går over af sig selv. De fleste vil ikke have brug for behandling (15). For nogle vil der være tale om et alvorligt og indlæggelseskrævende forløb, da rotavirus kan forårsage svær dehydrering. Rotavirus udgør endvidere et betydeligt sundhedsproblem med stor smitterisiko i daginstitutionerne (18). På landets børneafdelinger ses mange børn med RVGE som hurtigt kan sendes hjem igen efter vejledning og væskebehandling. En stor gruppe har længerevarende indlæggelse med et forløb, som både forældre og barnet finder traumatiserende: mange blodprøver, anlæggelse af drop samt sonder til væske og ernæring. Denne gruppe børn udgør også en betydelig risiko for nosokomial smitte af svækkede børn indlagt med anden diagnose. Ud af ca. 30.000 årlige indlæggelser af børn udgør RVGE 4-5 %. I en undersøgelse af Hoffmann blev forældrene bedt om at vurdere alvorligheden af sygdomsepisoden med et spørgeskema, som vurderede børnenes helbred under episoden bl.a. med en skala gående fra 0, som udtrykte "værest tænkelig helbredsstatus" til 100, som udtrykte "bedst tænkelig helbredsstatus" (19). Den gennemsnitlige score var på 55 (60 for de, der blev set af egen læge, 45 for indlagte), og der var ikke forskel på RVGE og anden gastroenteritis.

## 2.4 Forekomst af rotavirus og kontakter til sundhedsvæsenet

### 2.4.1 Forekomst i Danmark

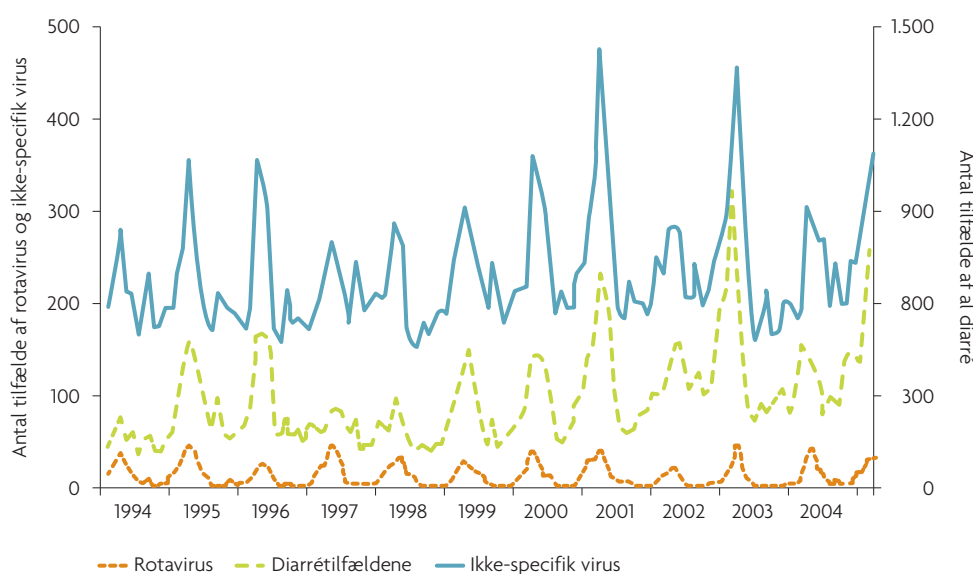
Forekomsten af RVGE i Danmark er undersøgt i børneinstitutioner i 1981 og 1998 (18, 20, 21). Disse studier af vuggestuebørn fulgt gennem 12 måneder viste, at knap halvdelen af børnene havde en diarréepisode, primært i perioden januar-april. Forekomsten af en akut diarréepisode var i 1981 0,8 episode pr. barn (6 måneder – 1 år) pr. år om end det meste diarré forekom i løbet af ganske få måneder. Rotavirus blev påvist hos hhv. 24 % og 40 % af de undersøgte vuggestuebørn, som havde diarré. Der var endvidere i den første undersøgelse 15 % af børnene, som uden at have symptomer udviklede rotavirus antistoffer som tegn på en infektion uden symptomer (18).

### 2.4.2 Kontakter til sundhedsvæsenet

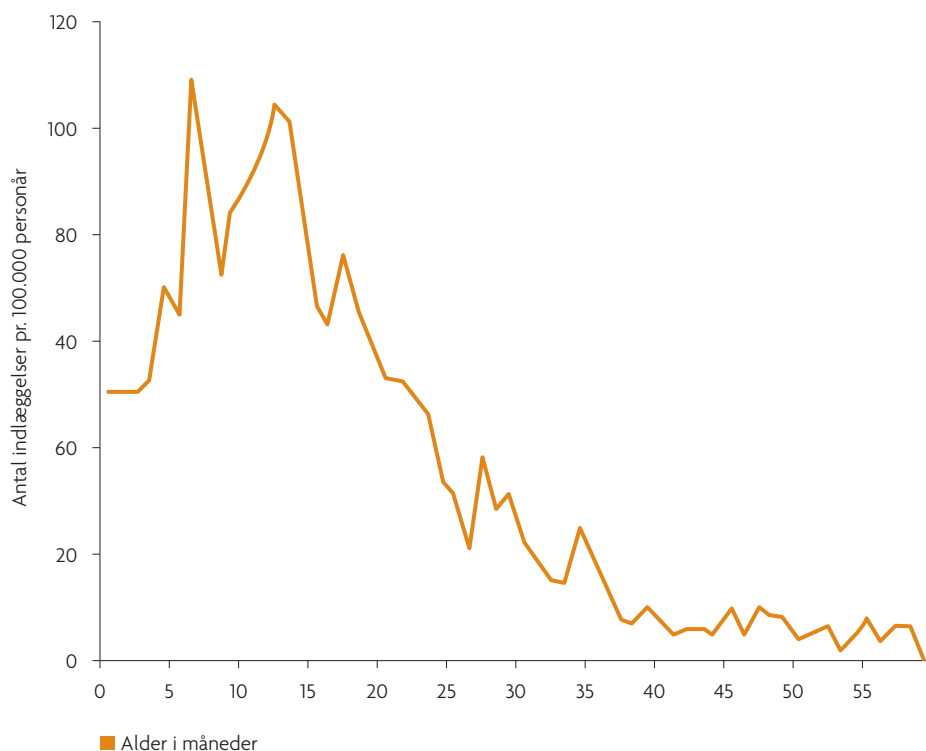
Studier i 2000 og 2008 har undersøgt forekomsten hos børn, der kom til egen læge eller på børnemodtagelsen på sygehuset, med ret forskellige forekomster af rotavirus i afføringsprøver hos børn < 5 år. Olesen (2005) fandt, at rotavirus påvist i 13 % af prøverne (22), mens Hoffmann (2011) fandt rotavirus i 63 % af prøverne (19). De to undersøgelser anvendte forskellige teknikker til at påvise rotavirus, Olesen anvendte en såkaldt antigen quick test og Hoffmann anvendte en mere følsom PCR teknik (en gen-teknik, der kan påvise små mængder virus RNA). I det første studie kom 84 % af prøverne fra almen praksis, mens det i det andet drejede sig om 72 % af prøverne.

Som tidligere nævnt undersøges der ofte ikke for rotavirus, hvorfor der formentlig er en stor underreportering (16). Den usikre rapportering kan være en af årsagerne til, at forfatterne når frem til så forskellige resultater af forekomsten af rotavirus, som beskrevet ovenfor. Opgørelser af udskrivningsdiagnoser hos indlagte børn har dog vist en udpræget sæsonvariation, som er foreneligt med et typisk RVGE mønster (23). Figur 1 viser sæsonvariation og de rotavirus specifikke diagnoser. Det fremgår, at en meget lille del af diarrétilfældene har fået en rotavirus specifik diagnose, men det totale antal diarrétilfælde følger rotavirus sæsonvariationen. Dette understøtter, at RVGE er underdiagnosticeret.

**Figur 1 Månedlig frekvens af diarréassocierede indlæggelser hos børn < 5 år i Danmark 1994-2005, taget fra (23)**



**Figur 2 Aldersspecifik incidens af indlæggelser for gastroenteritis. Taget fra (23)**



Figur 2 viser aldersmønsteret af indlæggelser for gastroenteritis i samme periode som i Figur 1.

I 2010 blev forekomsten af indlæggelseskrævende RVGE undersøgt. Blandt i alt 3.100 indlæggelser pga. gastroenteritis (dvs. mave-tarm-infektion og diarré) kunne 1.210 (39 %) tilskrives rotavirus, inklusiv de der smittes under indlæggelsen. Dette giver en incidens\* af rotavirusassocierede hospitalsindlæggelser på 3,8 pr. 1.000 børn < 5 år og 7,8 pr. 1.000 børn < 2 år (17). Hvis europæiske incidens-data anvendes på den danske befolkning, under hensyntagen til inkomstniveau og generel børnesygelighed, fås et estimat for antal indlæggelser i Danmark på 1.195 tilfælde (5). Der er således et godt grundlag for at antage, at antallet af hospitalsindlæggelser som følge af rotavirus udgør ca. 1.200 om året i Danmark.

I den europæiske opgørelse har man ud fra hospitalsdata estimeret det totale antal tilfælde vha. en model, som det amerikanske Center for Disease Control (CDC) har anvendt. Modellen antager, at for hver indlæggelse er der otte tilfælde, som behandles i almen praksis og for hver af disse, er der yderligere fire, som behandles hjemme. Dette vil så svare til 9.680 konsultationer i almen praksis og 38.720 tilfælde i alt. Dette estimat er forsøgt kvalificeret ved tal fra en kontaktmønsteranalyse i almen praksis i 2008, som viser, at hver praktiserende læge i gennemsnit har 14 kontakter om året som skyldes diarré/gastroenteritis hos børn < 5 år (24). Med 3.600 praktiserende læger i Danmark svarer dette til 50.400 tilfælde om året. Hvis 14 % af disse skyldes rotavirus (som Olesen (2005) fandt), svarer det til 7.056 lægebesøg om året pga. rotavirus. Hvis 63 % skyldes rotavirus (sådan som Hoffmann (2011) fandt), er det 31.752 lægebesøg om året. Det er dog svært at sammenligne de to undersøgelser af Olesen og Hoffmann,

idet de ikke er indsamlet på samme tid af året, dvs. sæsonvariationen spiller ind, og der er anvendt forskellige detektionsmetoder. Der er således ikke tale om nøjagtige incidensberegninger, men om kvalificeringer af estimaterne fra CDC's model. Yderligere kvalificering kan foretages ud fra (18, 20, 21), hvis man regner med et tilfælde af akut diarré pr. år under vuggestuepasning i de første to år, får man med en almindelig fødselsårgang på 65.000 børn i alt 130.000 tilfælde pr. år (65.000 tilfælde i årgangen 0-1 år og et tilsvarende tal i årgangen 1-2 år). Med 40 % rotavirus giver det 52.000 tilfælde pr. år. Der foreligger ingen tal for forekomsten af RVGE i andre aldersgrupper i Danmark, men Hoffmanns undersøgelse af forekomsten af rotavirus i almen praksis viste, at der hos 43 % af familierne i gennemsnit var to andre familiemedlemmer, som havde haft diarré (19). Alderen på disse fremgår ikke.

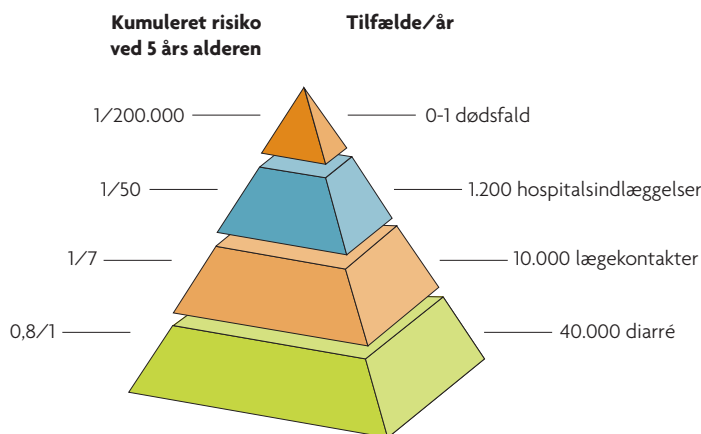
Der er fire forskellige estimater for rotavirus' andel af alle gastroenteritis: 39 % (Fischer), 40 % (Hjelt), 13 % (Olesen) og 63 % (Hoffmann). Alt efter hvilket estimat, der anvendes, bliver forekomsten af rotavirus forskellig blandt danske børn. Disse estimater beror på vidt forskellige undersøgelsesdesign, og der har også været anvendt forskellige teknikker til påvisning af rotavirus i de forskellige undersøgelser. For overskuelighedens skyld kan der, med udgangspunkt i de forskellige vinkler hvert studie har, antages et totalt antal RVGE tilfælde som anført i Tabel 1.

**Table 1 Overview of occurrence of rotavirus among children with diarrhea in three studies and a calculation of annual occurrence of rotavirus among children**

<b>Kilde: Forfatter og årstal</b>	<b>Population</b>	<b>Forholdet mellem gastroenteritis og rotavirus</b>	<b>Estimering af årlig forekomst af rotavirus blandt børn</b>	<b>Estimering af årligt antal konsultationer hos læge</b>
Fischer 2011 (17)	Indlæggelser pga. gastroenteritis hos børn < 5 år	Rotavirus hos 39 % af børn med indlæggelseskrævende gastroenteritis, estimeret til 1210 indlæggelser pr. år. Antages at forekomme otte gange hyppigere i almen praksis og 32 gange hyppigere i samfundet	38 720	9 680
Hjelt 1987 (18)	Vuggestuebørn i 1981. I gennemsnit et tilfælde de to første leveår med diarré	Rotavirus hos 24 % af børn med diarré	31 200 rotavirus-tilfælde pr. år	
Rosenfeldt 2005 (21)	Vuggestuebørn i 1998. I gennemsnit et tilfælde de to første leveår med diarré	Rotavirus hos 40 % af børn med diarré	52 000 rotavirus-tilfælde pr. år	
Olesen 2005 (22)	Børn < 5 år hos praktiserende læge (84 % herfra) eller børnemodtagelse på sygehus i 2000	Rotavirus hos 14 % af børn med diarré (antages at være 50 400 (24))		7 056
Hoffmann 2011 (19)	Børn < 5 år hos praktiserende læge (72 % herfra) eller børnemodtagelse på sygehus i 2008	Rotavirus hos 63 % af børn med diarré (antages at være 50 400 (24))		31 752

Ud fra disse estimater er der i Figur 3 lavet en oversigt over rotavirus sygdomsbyrden i Danmark.

**Figur 3 Sygdomsbyrde af rotavirus i Danmark**



Af Figur 3 ses, at der samlet kan antages omkring 40.000 tilfælde med RVGE, hvoraf en ud af fire vil føre til lægekontakt, altså i alt 10.000 lægebesøg om året. Det er kun ca. en ud af hvert 50, børn som vil blive indlagt, svarende til ca. 1.200 indlæggelser om året. Antagelserne vedr. dødelighed opsummeres i det følgende.

### 2.4.3 Dødelighed

Børn dør sædvanligvis ikke af diarré i Danmark, og dermed ej heller af diarré forårsaget af rotavirus. Der findes ingen data for, hvor mange af de danske børn, der dør, som også havde rotavirusinfektion. En amerikansk opgørelse af 130.565 indlagte børn med diarré i New York 1989-2000 fandt, at 8,7 % af disse var kodet som RVGE, men ikke alle var undersøgt for rotavirus. Der var tale om indlæggelser, hvor diarré indgik som en del af billedet, dvs. ikke nødvendigvis akut gastroenteritis. I alt 136 med diarré døde, svarende til en dødelighed på 1,6 for hver 1.000 børn indlagt med diarré (25). Der var påvist rotavirus hos 12 af de børn, der døde. Imidlertid var det kun hos to af disse børn, man mente, at rotavirus havde spillet en rolle. De øvrige børn havde andre alvorlige dødelige sygdomme. Det kan derfor være vanskeligt at vurdere, om børnene er døde "af" en rotavirusinfektion eller "med" en rotavirusinfektion. Det er muligvis en underestimering kun at regne disse to dødsfald med, idet rotavirus kan have spillet en rolle hos de øvrige ti tilfælde, og der kan være dødsfald, hvor rotavirus har spillet en rolle uden, at det er blevet påvist. Hvis ca. 11.000 af børnene havde RVGE (8,7 %) svarer de to dødsfald til en dødelighed som følge af rotavirus på en ud af 5.500 indlagte med RVGE. Det vil svare til et dødsfald hvert 4.-5. år i Danmark. En opgørelse over rotavirus sygdomsbyrde i Europa (5) anfører et årligt dødsfald i Danmark. Dette estimat er baseret på en række antagelser om, hvor stor en del af indlæggelserne, der medfører dødsfald, justeret efter generel børnedødelighed og bruttonationalprodukt. I en nylig metaanalyse af opgørelser over rotavirus associeret dødelighed ligger Danmark i gruppen af lande, hvor der estimeres en rotavirus associeret dødelighed på <math><1/100.000</math> børn (26).

## 2.5 Risikofaktorer for rotavirus infektion

Immunforsvaret er kroppens forsvar imod fx bakterier og virus (mikroorganismer). Kroppen kan udvikle immunitet i større eller mindre grad, fordi immunforsvaret har

hukommelse. Det betyder, at hvis en person smittes med et virus, kan immunforsvaret danne antistoffer imod præcis dette virus. Udsættes immunforsvaret for det pågældende virus igen, udrydes viruset hurtigt. Beskyttelse mod senere infektion er dog ikke fuldstændig og svinder med tiden. De fleste mødre har rotavirusantistoffer, fordi de selv har haft rotavirusinfektion. Antistoffer overføres til fosteret i sidste trimester af graviditeten. Rotavirus gastroenteritis er derfor sjælden hos børn under tre måneders alderen og har kun sjældent et alvorligt forløb i denne aldersgruppe, fordi barnet er beskyttet af disse antistoffer. For tidligt fødte (præmature) børn har imidlertid ikke fået antistoffer overført fra moderen og har derfor højere risiko for rotavirus sygdom. En stor undersøgelse fra USA før indførelse af rotavirusvacciner viste også, at for tidligt fødte, og især meget lav fødselsvægt, var den væsentligste risikofaktor for indlæggelse med rotavirus (27) (2,6 gange øget risiko ved vægt < 1.500g). Undersøgelsen viste desuden en signifikant, men kun let øget risiko for rotavirusindlæggelser blandt drenge og hos børn af mødre, der ryger, er enlige, unge og har lav socioøkonomisk status. Børn født mellem oktober-december havde nedsat indlæggelsesrisiko. Studiet blev foretaget for at undersøge mulighederne for en stratificeret vaccinationsstrategi, dvs. vaccination af risikogrupper. Studiet konkluderede dog, at en sådan tilgang kun ville have meget begrænset effekt på det samlede antal indlæggelser pga. rotavirus (27).

Komorbidity (tilstedeværelse af en eller flere sygdomme foruden en primær sygdom) har kun mindre betydning for risikoen for indlæggelse pga. RVGE, men komorbidity forekommer hyppigere hos børn indlagt med andre former for gastroenteritis end RVGE (28). Børn med komorbidity har dog længere indlæggelsestid. En tysk undersøgelse fandt en øget indlæggelsestid på 2 dage for børn med komorbidity som med RVGE sammenlignet med ikke-rotavirus associeret diarré (28). Knoglemarvstransplanterede børn er i særlig risiko for svært forløb af RVGE. I et studie fra England havde en meget stor andel (86 %) af disse børn brug for indlæggelse (29) og havde en øget dødelighed (30). Blandt kræftpatienter er der endvidere beskrevet gennemsnitligt 4 dage forlænget indlæggelse ved RVGE (31).

Det har ikke været formålet med denne MTV at belyse evt. vaccination af specifikke subgrupper, og der er desuden kun sparsomme data til at bedømme effekt og sikkerhed ved vaccination af særlige grupper. Den population, hvor der foreligger flest data, er de for tidligt fødte (præmature), som blev undersøgt i en subgruppe analyse i det store studie (REST), der afprøvede RotaTeq. Denne analyse af 2.070 for tidligt fødte børn født mellem 25 og 36 ugers alderen viste samme effekt for beskyttelse mod RVGE som i hele populationen (73 %) og bivirkninger forekom på placeboniveau (32). Der er ikke undersøgelser af, om vaccinerne kan gives til børn med dårligt fungerende immunforsvar, men en opgørelse af børn med Svær Kombineret Immun Defekt (SCID) viste, at disse børn kan få svær gastroenteritis af begge vacciner (33). Der er studier på vej, som skal belyse, om det er sikkert at give vaccinerne til HIV-smittede børn og andre lettere immunsvækkede. Vaccination mod rotavirus anbefales generelt (34).

## 2.6 Vacciner mod rotavirus

### 2.6.1 Udvikling af vacciner mod rotavirus

Immunforsvarets evne til at huske udnyttes ved vaccination, som er en metode til at forebygge sygdomme, der opstår ved at mikroorganismer trænger ind i kroppen. Formålet med vaccination er, at der i kroppen skal opbygges modstandskraft, så kroppen siden hen kan huske og kende de pågældende vira eller bakterier og bekæmpe dem uden, at personen bliver syg.

En vaccine er fremstillet ud fra virus eller bakterier. Nogle vacciner består af svækkede eller døde mikroorganismer. Herved får den vaccinerede en mild form for sygdom, og kroppen danner selv antistoffer imod det, der vaccineres imod.

Det naturlige forløb af RVGE medfører altså udvikling af antistoffer, som giver beskyttelse mod senere infektion. Dette har muliggjort udvikling af vacciner. Historikken omkring udvikling af vacciner er væsentlig som en del af beslutningsgrundlaget for evt. indførelse af de nuværende rotavirusvacciner, og har betydning for forståelse af de store undersøgelser, der ligger til grund for disse. Den historiske baggrund gennemgås derfor kort.

En af de første lovende vacciner mod rotavirus, Rotashield (Wyeth Laboratories) blev godkendt allerede i 1998. Efter en række større studier i USA, Finland og Venezuela fik vaccinen markedsføringstilladelse og blev anbefalet i vaccinationsprogrammet i USA i 1999 (35). Allerede året efter blev vaccinen imidlertid tilbagetrukket fra markedet, da der blev fundet en mulig association med tarminvagination\* (bl.a. afklemning af blodårer i tarmen), om end kun i størrelsesordenen et tilfælde pr. 10.000 vaccinationer (36). Tarminvagination er en kendt tilstand hos småbørn, som opstår ved at et øvre tarmsegment forskydes ind i en tilstødende del af tarmen (som et teleskop). Det giver mavesmerter og blødning og kan føre til afklemning af blodårerne i tarmvæggen og i værste fald til død. Årsagen er ofte ukendt, men der har været påvist association med virusinfektioner, dog sjældent rotavirus (37). Forekomsten ser ud til at variere i forskellige geografiske områder. I et dansk studie blev der i perioden 1980-2001 fundet en incidens på 1,9/10.000 personår for piger og 3,5/10.000 personår for drenge med en faldende tendens de senere år (38). Tarminvagination forekom i alle aldersgrupper, men med en stigende tendens i forekomsten fra 3-måneders alderen og højeste relative risiko\* i alderen 5-7 måneder. Den absolutte risiko var stadig meget lav (omkring 10/10.000 observationsår, dvs. et barn fulgt i et år). Tarminvagination forekom i perioden 1990-2001 i alderen 3-5 måneder med en incidens på 10/10.000 personår, så en øget risiko i størrelsesordenen 1/10.000 vaccinerede vil være vanskelig at påvise, men det var pga. denne øgede risiko, at RotaShield vaccinen blev trukket tilbage.

Kawasakis sygdom, en såkaldt vasculitis, er en sygdom i blodkarrene af ukendt årsag. Sygdommen har været associeret med RVGE, da der har været enkelttilfælde, hvor begge dele forekom samtidigt (39). Denne association er dog siden blevet afkræftet i en større opgørelse (40), og sygdommen er heller ikke blevet fundet at have association til vacciner (41). Sygdommen har imidlertid traditionelt været en af de mulige alvorlige bivirkninger, man har undersøgt for i de store studier af rotavirusvacciner (42).

### 2.6.2 Godkendte vacciner

Udvikling af nye og effektive vacciner mod rotavirus har været et fokusområde, og har ført til, at der i dag findes to vacciner med markedsføringstilladelse i Danmark. Figur 4 giver et overblik over de to markedsførte vacciner (43):



**Figur 4 Overblik over de to godkendte vacciner**

<b>Rotarix® (GlaxoSmithKline)</b>	<b>RotaTeq® (Sanofi Pasteur)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>■ Består af levende svækket virus</li><li>■ Monovalent human virusstamme (RIX4414 bestående af genotype G1P[8])</li><li>■ Gives som to orale doser</li><li>■ 1. dosis til spædbørn fra 6-ugers alderen</li><li>■ Mindst fire ugers interval mellem første og anden dosis</li><li>■ Vaccinering skal være afsluttet ved 24-ugers alderen</li><li>■ Kan gives sammen med andre børnevacciner</li><li>■ Bivirkninger på placeboniveau</li><li>■ Må opbevares og transporteres nedkølet (+2°C til +8°C)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>■ Består af levende svækket virus</li><li>■ Pentavalent human-bovin rotavirus-stamme (WC3 bestående af genotyperne G1, G2, G3, G4 og P[8])</li><li>■ Gives som tre orale doser</li><li>■ 1. dosis til spædbørn fra 6-12-ugers alderen</li><li>■ 4-10 ugers interval mellem doserne</li><li>■ 3. dosis må ikke gives efter 32-ugers alderen</li><li>■ Kan gives sammen med andre børnevacciner</li><li>■ Bivirkninger på placeboniveau</li><li>■ Må opbevares og transporteres nedkølet (+2°C til +8°C).</li></ul>

I 2010 meldte de to vaccineproducenter til lægemiddelstyrelserne i USA (U.S. Food and Drug Administration, FDA) og Europa (European Medicines Agency, EMA), at der i vaccinerne var fundet DNA fra PCV1 (porcint circovirus type 1). PCV er et udbredt svinevirus, som ikke er sygdomsfremkaldende (44). I USA førte fundet til syv ugers pause i vaccination med Rotarix, mens man undersøgte sagen (183). I Europa anbefalede EMA, at vaccinationer fortsatte, mens sagen blev undersøgt (184). Både FDA og EMA konkluderede, at fundene af PCV-DNA ikke udgør nogen risiko ved brug af vaccinerne. Det påviste DNA har været i vaccinerne i alle de store studier. Produktionsrutinerne er nu ændrede således, at vaccinerne i dag bliver produceret uden PCV (45, 46).

### 2.6.3 Bivirkninger

Bivirkninger af vaccinerne, især med henblik på tarminvagination, er grundigt undersøgt i store randomiserede kontrollerede studier (RCT) på grund af den mulige sammenhæng mellem Rotashield og tarminvagination. Studierne har været større end vanligt netop for at kunne detektere en overhyppighed også af sjældne hændelser som tarminvagination. Sikkerheden ved Rotarix og RotaTeq, med speciel fokus på risiko for tarminvagination, blev undersøgt i to store RCT'er med hhv. 63.225 og 70.301 deltagere (47). Begge studier konkluderede, at der ikke var øget risiko for tarminvagination forbundet med vaccination mod RVGE, og rapporterede bivirkninger for andre alvorlige hændelser var ens i interventions- og kontrolgrupperne. Der er også gennemført en række mindre RCT'er, og vaccineres bivirkninger har været overvåget, siden de blev tilgængelige på markedet i 2006.

## 2.7 Det danske vaccinationsprogram og forebyggende børneundersøgelser

### 2.7.1 Børnevaccinationsprogrammet

I alle lande anbefaler sundhedsmyndigheder, at børn bliver vaccineret mod en række børnesygdomme. Sundhedsstyrelsen anbefaler, at børn i Danmark bliver vaccineret imod følgende sygdomme (forkortelser i kantede parenteser):

- difteri [Di]
- stivkrampe [Te]
- kighoste [Ki]
- polio [Pol]
- meningitis og strubelågsbetændelse [Hib] - forårsaget af bakterien *Haemophilus influenzae* b (Hib)

- meningitis og andre alvorlige sygdomme [Pn] - forårsaget af pneumokokbakterien
- mæslinger [M]
- fåresyge [F]
- røde hunde [R]
- livmoderhalskræft [HPV] (kun til piger)

Vaccinationerne er gratis, og det er frivilligt, om man vil lade sit barn vaccinere. Vaccinationerne gives hos praktiserende læge.

### 2.7.2 Forebyggende børneundersøgelser

Alle børn i alderen 0-5 år tilbydes syv helbredsundersøgelser hos praktiserende læge. Herudover tilbydes hjemmebesøg af en sundhedsplejerske i barnets første leveår. Alle skolebørn tilbydes desuden undersøgelse af enten kommunens læge eller en sundhedsplejerske. Denne undersøgelse sker normalt i første og sidste skoleår. Derudover er der regelmæssig kontakt til sundhedsplejersken i skoleforløbet.

I Tabel 2 ses hvilke vaccinationer, der anbefales og på hvilke tidspunkter, de gives, samt hvornår de forebyggende børneundersøgelser ligger.

**Tabel 2 Oversigt over vaccinationer og børneundersøgelser**

Alder	Vaccination	Børneundersøgelse	
<b>5 uger</b>		Hjemmebesøg af sundhedsplejerske i barnets 1. leveår	✓
<b>3 måneder</b>	Di-Te-Ki-Pol-Hib1 + Pn2		
<b>5 måneder</b>	Di-Te-Ki-Pol-Hib + Pn		✓
<b>12 måneder</b>	Di-Te-Ki-Pol-Hib + Pn		✓
<b>15 måneder</b>	MFR13		
<b>2 år</b>			✓
<b>3 år</b>			✓
<b>4 år</b>	MFR23		✓
<b>5 år</b>	Di-Te-Ki-Pol - revaccination		✓
<b>6 år</b>			✓ (i skolen)
<b>12 år</b>	MFR24 + HPV5		
<b>15 år</b>			✓ (i skolen)
<b>kvinder &gt; 18 år</b>	Røde hunde6		

1 DiTeKiPolHib: Difteri - Stivkrampe - Kighoste - Polio - Haemophilus influenza type b

2 Pneumokok

3 MFR: Mæslinger - Fåresyge - Røde hunde

4 Hvis ikke barnet har fået to MFR-vaccinationer tidligere

5 HPV: Livmoderhalskræft (Human Papillomavirus)

6 Gives eventuelt i form af MFR

Som det fremgår af tabellen gives flere af vaccinationerne på samme tid og flere af dem, skal gives flere gange. Herudover kan kvinder, der ikke har fået MFR-vaccination, vaccineres gratis mod røde hunde evt. i form af MFR.

### 2.7.3 Tilslutningen til børnevaccinationer

Tilslutningen til MFR-vaccination i Danmark ligger i øjeblikket på 85 % - 90 %. Statens Serum Institut bemærker, at denne tilslutningsprocent er for lav (48). For

MFR-vaccination skal der vaccineres omkring 95 % for, at mæslinger kan udryddes. Tilslutningsprocenten til DI-TE-KI-POL/HIB-vaccination ligger lidt højere på omkring 90 % (49). Nogle sygdomme kan ikke udryddes, fx fordi der findes et naturligt reservoir hos dyr og mange subtyper. Det gælder bl.a. for rotavirus. Tilslutningen til børnevaccinationsprogrammet i forbindelse med en mulig indførelse af vaccination mod rotavirus omtales i kapitel 4 og 7 i forbindelse med borgeranalysen og samlet vurdering.

#### **2.7.4 Overvågning af vaccinationsprogrammet**

For at vurdere, om et vaccinationsprogram virker efter hensigten overvåges det, om sygdommene forsvinder, om tilslutningen til vaccinationerne er tilstrækkelig høj, om der er få bivirkninger til vaccinationerne, og om beskyttelsen (immuniteten) i befolkningen er god.

#### **2.7.5 Formålet med vaccinationsprogrammet**

I det danske børnevaccinationsprogram har alvorlighedskriteriet hidtil vejet tungt. I bogen Børnevaccinationsprogrammet i Danmark, Sundhedsstyrelsen 2000, side 5, står således følgende (185):

*”Når det anbefales, at en vaccine skal bruges i børnevaccinationsprogrammet, er der forinden taget stilling til sygdommens alvor, smitterisikoen og omfanget af bivirkninger til vaccinen. Man vaccinerer ikke mod en sygdom, blot fordi der findes en vaccine på markedet, eller af samfundsøkonomiske hensyn. Man vaccinerer, fordi sygdommene kan være alvorlige for det enkelte barn, og derfor er vigtige at forebygge”.*

Nye vacciner er udviklet mod sygdomme, som rammer mange, men som sjældent er alvorlige og næsten aldrig medfører dødsfald eller vedvarende skader i et land som Danmark. Det gælder fx vaccinerne mod rotavirusinfektion. Disse nye vacciner er ikke selvskevne til børnevaccinationsprogrammet på samme måde som de ”ældre” vacciner. Dog blev vaccine mod fåresyge indført samtidig med indførelse af vaccine mod mæslinger og røde hunde i form af den kombinerede MFR-vaccine i 1987.

#### **2.7.6 Vaccination mod rotavirus i Danmark i dag**

I dag kan danske forældre for egen regning vælge at vaccinere deres børn imod rotavirus. Det koster i dag i alt 1.000-1.400 kr.

I 2009 og 2010 er der blevet solgt vaccinedoser svarende til, at godt 300 børn er blevet vaccineret mod rotavirus. Fordelingen imellem de to vaccinetyper er nogenlunde lige. Tallene fra 2011 er kun opgjort til og med august, men mønstret ser ud til at være uændret. Disse tal er dog forbundet med en række fejlkilder, bl.a. fordi registreringen ikke er komplet.

## 3 Teknologi

Formålet med dette kapitel er at redegøre for evidensgrundlaget for vaccination mod rotavirus, herunder belyse bivirkninger og evt. interaktioner med øvrige vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet. En systematisk litteraturgennemgang belyser de følgende tre MTV-spørgsmål til teknologiaspektet:

1. Hvilken evidens er der for at indførelse af rotavirus vaccination i det danske børnevaccinationsprogram medfører bedre sundhed? Herunder belyse dels effekten på hyppighed og sværhedsgrad af rotavirusinfektion samt den samlede sygelighed
2. Hvilke bivirkninger er der forbundet med vaccination mod rotavirus?
3. Hvilken interaktion er der med andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet?

Effekten af en vaccine kan opdeles i hhv. efficacy\* og effectiveness\*. ”Efficacy” er et udtryk for, hvor effektiv en vaccine er under ideelle forhold i kontrollerede forsøg, hvorimod ”effectiveness” er et udtryk for, hvor godt vaccinen virker i samfundet under rutinemæssige forhold.

Efficacy	I hvilket omfang en given intervention opnår sit mål under ideelle omstændigheder, dvs. effekten af vaccinerne under kontrollerede forhold i et klinisk forsøgsdesign
Effectiveness	I hvilket omfang en given intervention opnår de planlagte mål med en defineret population under normale omstændigheder (dvs. ikke-kontrollerede forhold) (50).

### 3.1 Metode

#### 3.1.1 Systematisk litteratursøgning – sekundær litteratur

Litteraturvurderingen tog først og fremmest udgangspunkt i en systematisk gennemgang af sekundærlitteratur, dvs. metaanalyser eller review og oversigtsartikler, der gennemgår de såkaldte primærstudier. Primærstudierne er de egentlige videnskabelige undersøgelser, og hvis der foreligger en række af disse, som er vurderet samlet i en systematisk metaanalyse og primærstudierne kan besvare MTV spørgsmålet fyldestgørende, bliver der ikke søgt yderligere litteratur. Hvis MTV spørgsmålet ikke kan besvares fyldestgørende, kan der foretages en ny litteratursøgning efter primærlitteratur, og der kan desuden suppleres med håndplukket litteratur.

Den indledende litteratursøgning var derfor udelukkende efter sekundærlitteratur (systematiske review) for at drage nytte af, at litteraturen på området allerede i høj grad er blevet gennemgået. Der blev søgt på overordnede termer efter systematiske review som kunne besvare (nogle af) de formulerede MTV-spørgsmål, og kun sådanne review blev valgt til litteraturvurdering. Søgetermer og informationskilder kan ses i Bilag 2.

Inklusions- og eksklusionskriterier var:

- Sprog: engelsk, dansk, finsk, norsk og svensk
- År: januar 2000 – juli 2011
- Population: børn 0 – 12 år
- Geografisk afgrænsning: Vestlige lande, USA, Canada og Australien

Ud over en række oversigtsartikler identificerede søgningen også de store randomiserede studier (primærstudierne), som indgår i metaanalyserne. Disse blev gennemlæst af gruppen og vurderet som baggrundslitteratur, men indgik kun i vurderingen som en del af metaanalyserne, hvor de er gennemgået.

### 3.1.2 Systematisk litteratursøgning – primær litteratur

I søgningen af sekundærlitteratur blev der ikke identificeret systematiske review, som kunne besvare alle tre MTV-spørgsmål tilstrækkeligt. Derfor blev der foretaget en supplerende litteratursøgning efter primærlitteratur for at besvare den del af MTV spørgsmål 1, som omhandler vaccineeffekten ”effectiveness”, der er et udtryk for, hvor godt vaccinen virker i samfundet under rutinemæssige forhold. Desuden blev der foretaget en supplerende litteratursøgning efter primærlitteratur for at besvare MTV-spørgsmål 3 om interaktioner med andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet.

#### 3.1.2.1 Søgning af primærlitteratur om rotavirus og effectiveness

Den første supplerende søgning af primærlitteratur havde som hovedformål at belyse effectiveness. Søgetermer og informationskilder kan ses i Bilag 2.

Inklusions- og eksklusionskriterier:

- Sprog: engelsk, dansk, finsk, norsk og svensk
- År: 2009 – december 2011, vaccinerne blev først indført i 2007 så de første opgørelser er fra 2009
- Population: børn 0 – 6 år
- Studiesetting: Samfundsforhold der ligner Danmark, dvs. ikke studier fra lav- og middelhøje lande såsom latinamerikanske lande.

Det blev ikke fundet relevant at inkludere data fra lande, hvor de sociale forhold er væsentlig forskellige fra Danmark og adgang til sundhedsydelser ringere. Derfor blev de latinamerikanske studier sorteret fra.

#### 3.1.2.2 Søgning af primærlitteratur om interaktioner

Den anden supplerende søgning efter primærlitteratur blev foretaget for at belyse MTV spørgsmål 3 bedre, idet det ikke blev fundet tilstrækkeligt belyst i sekundærlitteraturen.

Søgetermer: Der er søgt primærlitteratur på rotavirus og interaktioner imellem rotavirusvaccine og de andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet. Søgetermer og informationskilder kan ses i Bilag 2.

Inklusions- og eksklusionskriterier:

- Sprog: engelsk, dansk, finsk, norsk og svensk
- År: 2009 – december 2011
- Population: børn 0 – 6 år
- Primær litteratur

### 3.1.2.3 Litteraturvurdering

Efter resultaterne af litteratursøgningerne (efter sekundær og primærlitteratur) forelå, var det første nødvendige skridt at sortere litteraturen ved at vurdere, om studierne var relevante i forhold til de på forhånd opstillede in- og eksklusionskriterier. Den første sortering foregik ved at forfatteren til teknologikapitlet gennemlæste titler og abstracts for de fundne studier. Her blev en del studier sorteret fra, da de ikke levede op til de opstillede kriterier. De relevante artikler blev rekvireret i fuld længde.

Den næste sortering foregik ved at vurdere, om de udvalgte artikler levede op til kriterierne. Hver artikel blev læst og checklister samt evidensskemaer blev udfyldt. I checklisten tog læseren stilling til, om studiet levede op til en række metodiske kvalitetskrav. På baggrund af checklisterne blev der taget stilling til, om det enkelte studie evt. havde så dårlig en metodisk kvalitet, at det skulle ekskluderes eller om studiet vurderedes at have tilstrækkelig kvalitet til at indgå i besvarelsen af MTV-spørgsmålet. Udover at vurdere den metodiske kvalitet blev studierne evidensgraderet udelukkende ud fra studiedesign efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (se Bilag 1b).

Helt praktisk foregik det ved, at de relevante artikler blev fordelt mellem fem af projektgruppens medlemmer. Hver artikel blev læst, skemaerne blev udfyldt og sendt videre til et andet medlem i gruppen, som også læste artiklen og udfyldte skemaer. Dette foregik i en rotationsordning, hvor to forskellige projektgruppemedlemmer læste og vurderede en artikel. De to, der havde læst samme artikel, skulle opnå konsensus om vurderingen. På basis af disse litteraturvurderinger har hovedforfatteren foretaget en samlet vurdering af evidensgrundlaget.

Efter at have sorteret litteraturen i disse to runder havde projektgruppen identificeret studier, som potentielt kunne bidrage til at besvare MTV-spørgsmålene.

Formålet med litteraturvurderingen var at sikre, at studierne havde en sådan kvalitet, at de meningsfyldt kunne besvare MTV-spørgsmålene, samt at studiernes styrker og svagheder indgik, da projektgruppen skal tage stilling til, hvor stærk evidensen var. Alle vurderinger i skemaerne blev samlet i skemaet "Samlet bedømmelse af studiernes kvalitet", som giver et overblik over den metodiske kvalitet på tværs af de studier, som har bidraget til besvarelsen af et MTV-spørgsmål (se Bilag 3d-f).

## 3.2 Litteraturgrundlag

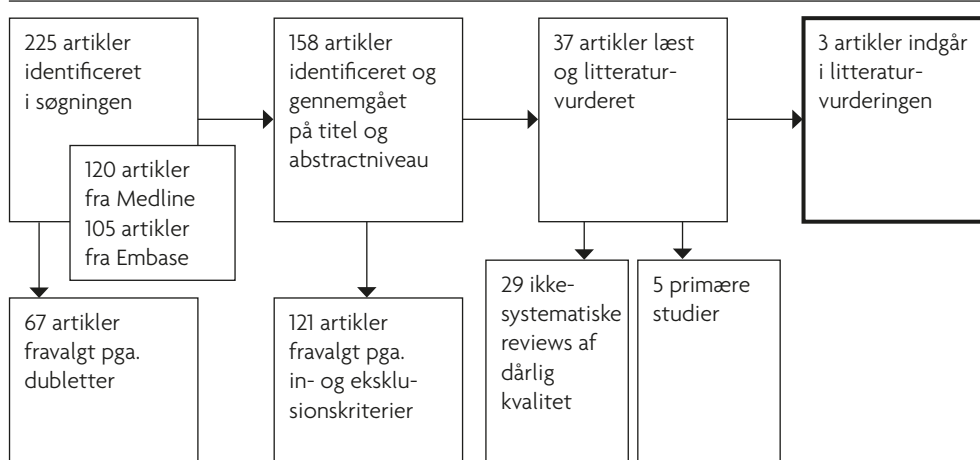
I det følgende beskrives resultatet af litteratursøgningerne, dvs. udvælgelsen af den litteratur, der ligger til grund for besvarelsen af MTV-spørgsmålene.

Der blev foretaget i alt tre litteratursøgninger, som beskrevet ovenfor.

### 3.2.1 Effekt i kontrollerede forsøg (efficacy)

Søgningen af sekundær litteratur belyste især effekten i kontrollerede forsøg. Der blev identificeret 158 artikler i søgningen af sekundær litteratur. Blandt disse blev 37 abstracts fundet relevante. Ved kritisk læsning af de 37 artikler blev otte fundet at have en tilstrækkelig metodisk kvalitet til at kunne indgå, fem af de udvalgte artikler med høj kvalitet var primærstudier og indgik i sekundærlitteraturen, de opfyldte dermed heller ikke inklusionskriterierne. De øvrige 29 var ikke-systematiske oversigtsartikler eller opfyldte ikke inklusionskriterierne, så tilbage var tre systematiske oversigtsartikler (se Flowchart 1).

### Flowchart 1, der illustrerer litteraturudvælgelsesprocessen i forbindelse med søgning efter sekundærlitteratur:



Blandt de udvalgte tre systematiske meta-analyser blev fundet et stort Cochranerreview\* fra 2010, som efter søgningen er blevet opdateret i 2012, hvilket vi har anvendt (51). Det er det nyeste og langt mest grundige, idet der her også indgik upublicerede studier. Dette Cochranerreview danner derfor hovedsageligt basis for evidensvurderingen, idet de to øvrige metaanalyser (52, 53) ikke bibringer supplerende information. Dels er de ældre, og desuden indgår der væsentligt færre primærstudier i disse. I modsætning til Cochranerreviewet gennemgår de heller ikke litteraturen systematisk for en lang række forskellige outcomes for hver vaccine, og de har i det hele taget et mindre systematisk præg. Cochranerreviewet har fokus på de vacciner, der er registreret til brug, dvs. to-dosis vaccinen Rotarix, 3-dosis vaccinen RotaTeq og desuden Lanzhou lamb rotavirus vaccinen (LLR), som kun er registreret til brug i Kina. For LLR var der ikke publiceret kliniske forsøg, og den indgår derfor heller ikke i analysen.

Cochranerreviewet gennemgår foruden alle publicerede studier også en lang række upublicerede studier primært fra vaccineproducenternes egne registre. Det fremgår ikke tydeligt fra Cochranerreviewet, hvordan disse studier er fremskaffet, og om det er lykkedes at fremskaffe alle studier, især fra tiden før det blev obligatorisk at registrere alle kliniske forsøg. Det fremgår, at forfatterne til Cochranerreviewet har kontaktet alle forfattere inklusiv GlaxoSmithKline (GSK, producent af 2-dosis vaccine) til de inkluderede forsøg med henblik på at få yderligere information om risiko for bias, men at de ikke fik respons på deres henvendelser. Samlet set vurderes de upublicerede forsøg imidlertid ikke at have nogen betydning for konklusionerne. Det skyldes, at projektgruppen har vurderet, at der næppe foreligger upublicerede forsøg med så stort et antal deltagere, at det vil påvirke metaanalysens konklusioner.

Cochranereviewet gennemgår systematisk litteraturen for hhv. Rotarix og RotaTeq mht. følgende effektmål:

### **Effekt**

- Diarré forårsaget af rotavirus, enhver sværhedsgrad
- Diarré forårsaget af rotavirus, svær
- Diarré forårsaget af rotavirus, der kræver hospitalsindlæggelse
- Diarré af enhver årsag
- Svær diarré af enhver årsag
- Diarré af enhver årsag, der kræver hospitalsindlæggelse
- Lægebesøg
- Hospitalsindlæggelse af alle årsager
- Dødsfald af enhver årsag.

### **Sikkerhed**

- Alvorlige bivirkninger (som er dødelige, livstruende eller resulterer i hospitalsindlæggelse), fx tarminvagination
- Bivirkninger såsom feber, diarré og opkastning
- Bivirkninger, der kræver ophør af vaccination
- Immunogenicitet, dvs. evne til at skabe immunrespons
- Vaccine virusudskillelse i fæces
- Drop outs, dvs. børn der frafalder studiet.

For hvert af disse effektmål foreligger der en analyse af hvilke studier, der indgår og med hvilken vægt, hvert studie indgår i analysen af effekt.

Cochranereviewet vurderes at være af særdeles høj kvalitet og i høj grad at besvare alle tre MTV-spørgsmål. Den er derfor en meget væsentlig del af litteraturgrundlaget for denne rapport. I litteratursøgningen blev Cochranereviewet fra 2010 fundet. I 2012 er det udgivet en opdateret version, som er blevet anvendt.

Der gennemgås i Cochranereviewet 43 randomiserede forsøg, heraf 31 randomiserede forsøg, hvor effekten af Rotarix er undersøgt og 12 randomiserede forsøg hvor RotaTeq er undersøgt. I forsøgene er der i alt 190.551 deltagere.

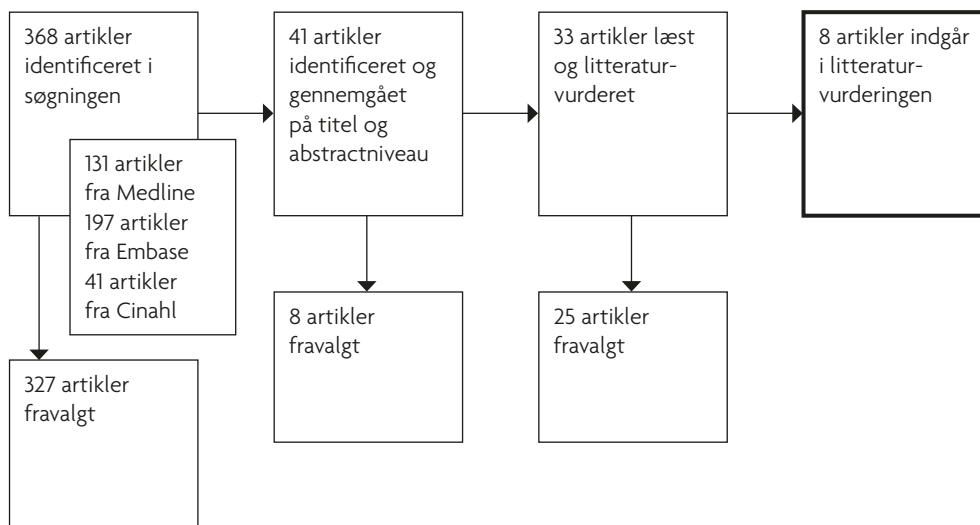
#### **3.2.1.1 Effekt under normale omstændigheder (effectiveness)**

Der blev primært fundet case-kontrol\* studier (sammenligning af vaccinationsstatus hos tilfælde med gastroenteritis (cases) og kontroller) samt før-efter incidensstudier (hvor man sammenligner ændringer i sygdomsforekomst over tid på populationsniveau og sammenholder dette med viden om generel vaccineudbredelse i populationen). I tilfælde, hvor sådanne studier ikke kunne relateres til den anvendte evidensgradering, blev studierne givet evidensniveau 4 svarende til ”opgørelser” (se Bilag 1b).

Søgningen resulterede i fund af 131 studier i Medline, 197 i Embase og 41 i Cinahl med et betydeligt overlap. I alt 368 abstracts blev gennemlæst med henblik på relevans og opfyldelse af søgekriterier. I alt blev 33 artikler udvalgt til gennemlæsning og otte af disse indgår i litteraturvurderingen (se Flowchart 2).



**Flowchart 2, der illustrerer litteraturudvælgelsesprocessen i forbindelse med søgning efter litteratur om effectiveness:**



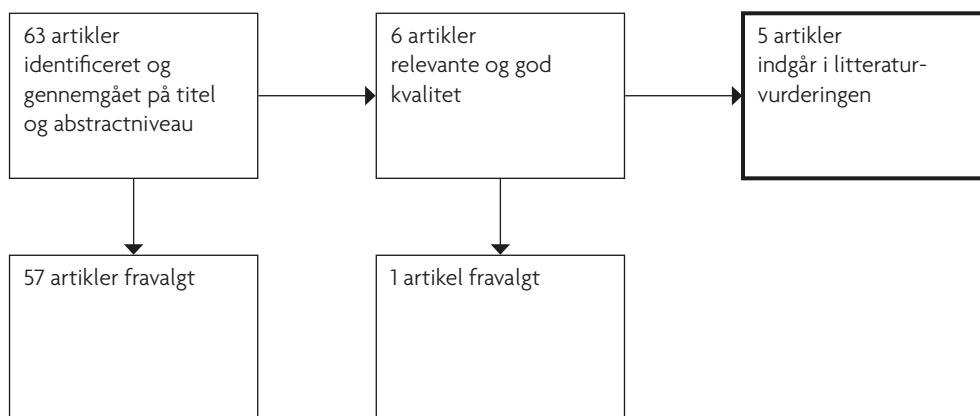
**3.2.1.2 Bivirkninger**

Sekundærlitteraturen blev fundet at være dækkende til at besvare MTV-spørgsmål 2 om bivirkninger. Der blev derfor ikke fundet behov for en særskilt søgning af primærlitteratur, men læsningen af sekundærlitteraturen medførte, at enkelte studier blev håndplukkede og vurderet særskilt.

**3.2.1.3 Interaktioner**

Der blev identificeret 63 publikationer, hvis abstract blev gennemlæst. Kun seks af studierne blev fundet relevante for MTV-spørgsmålet. De fem af disse var randomiserede dobbelt blindede\* studier af rotavirus vacciners effekt, og indgår i den endelige vurdering (se Flowchart 3).

**Flowchart 3, der illustrerer litteraturudvælgelsesprocessen i forbindelse med søgning efter litteratur om interaktioner:**



### 3.3 Resultater

Litteraturgrundlaget for MTV-spørgsmål 1 (bedre sundhed) er tre artikler, som er identificeret i den sekundærlitteratursøgning og otte artikler i den supplerende søgning efter primærlitteratur om effectiveness.

Litteraturgrundlaget for MTV-spørgsmål 2 (bivirkninger) er udelukkende Cochranereviewet suppleret med tre håndplukkede studier om risikoen for tarminvagination.

Litteraturgrundlaget for MTV-spørgsmål 3 (interaktion) er udelukkende Cochranereviewet og fem artikler, som er identificeret i den supplerende søgning efter primærlitteratur.

I det følgende beskrives litteraturens fund for hvert af de tre MTV-spørgsmål (se også Bilag 3), dvs. det litteraturgrundlag, der er anvendt for at vurdere effekten i kontrollerede forsøg, effekten under normale forhold, bivirkninger og de mulige interaktioner.

#### 3.3.1 MTV-spørgsmål 1 om bedre sundhed

MTV-spørgsmål 1: Hvilken evidens er der for, at indførelse af rotavirus vaccination i det danske børnevaccinationsprogram medfører bedre sundhed? Herunder belyse dels effekten på hyppighed og sværhedsgrad af rotavirusinfektion samt den samlede sygelighed.

Dette spørgsmål er blevet besvaret dels ud fra sekundærlitteraturens gennemgang af efficacy studierne og dels ud fra en række nyere studier af effectiveness.

##### 3.3.1.1 Effekt i kontrollerede forsøg (efficacy)

Baseret på Cochranereviewet blev der fundet god evidens for, at såvel Rotarix som RotaTeq vaccinerne har betydelig effekt på hyppighed og sværhedsgrad af rotavirusinfektion. Effektmål er angivet for hver af de to markedsførte vacciner i nedenstående Tabel 3. Alle effektmål er taget fra Cochranereviewet (54).

**Tabel 3 Effekt af godkendte vacciner. For hver vaccine er angivet i hvor høj grad den forebygger effektmålet, fx i hvor høj grad lægekonsultation forebygges i hhv. det første og andet opfølgingsår efter vaccinen er givet**

Effektmål	Rotarix, relativ risiko efter vaccination [95 % CI]	RotaTeq, relativ risiko efter vaccination [95 % CI]
Al RVGE <sup>□</sup> af enhver sværhedsgrad, 1 års opfølgning	0,30 [0,18-0,50]	0,27 [0,22-0,33]
Al RVGE, 2 år	0,30 [0,21-0,43]	0,51 [0,36-0,72]
Svær RVGE, 1 år	0,20 [0,11-0,35]	0,23 [0,08-0,71]
Svær RVGE, 2 år	0,16 [0,12-0,21]	0,44 [0,22-0,88]
Lægekonsultationer, 1 år	0,08 [0,04-0,16]	0,07 [0,04-0,12]
Lægekonsultationer, 2 år	0,23 [0,15-0,34]	0,05 [0,01-0,13]§
Sygehusindlæggelser, 1 år	0,21 [0,11-0,41] (0,02[0-0,34])#	0,04 [0,02-0,10]
Sygehusindlæggelser, 2 år	0,17 [0,11-0,25]	0,10 [0,04-0,22]§
Al diarré af alle årsager, 1 år	0,92 [0,82-1,03]	0,41 [0,28-0,60]
Al diarré af alle årsager, 2 år	0,81 [0,66-1,00]	Ingen data
Svær diarré, alle årsager, 1 år	0,58 [0,40-0,84]	0,28 [0,16-0,48]
Svær diarré, alle årsager, 2 år	0,49 [0,40-0,60]	0,80 [0,57-1,13]
Død	Ingen effekt	Ingen effekt

□ RVGE: Rotavirus gastroenteritis, dvs. diarré forårsaget af rotavirus

# En del af studierne i Cochranerreviewet er foretaget i udviklingslande, hvor det er kendt, at effekten på indlæggelse er mindre. Det skyldes, at der er stor forskel på, hvad der fører til indlæggelse i et lavindkomstland og et højindkomstland. Et af studierne i metaanalysen er et europæisk studie, som er fundet mere relevant for danske forhold (55). Effekten på indlæggelse i dette studie er her angivet i parentes. Effekttørrelsen heri svarer også til effekttørrelsen i den europæiske del af et stort multicenterstudie, som er centralt i metaanalysen (56). § Disse estimater fremgår ikke af Cochranerreviewet, men er taget fra (57).

Rotarix har i Cochranerreviewet i alt en dødelighed (af alle årsager) på  $174/55.704 = 0,31\%$  og placebo\*  $106/44.813 = 0,24\%$  (da studierne vægtes forskelligt, bliver den samlede relative risiko (RR)=0,99). For RotaTeq er tallene  $104/39.563 = 0,26\%$  for vaccine og  $106/38.929 = 0,27\%$  i placebogruppen (RR=0,96). Da der ved evidensniveau 1a ikke er forskel i den samlede dødelighed mellem vaccine-grupperne og placebo-grupperne, er den samlede vurdering, at der ikke er effekt på dødelighed. Projektgruppen er bekendt med modelfremskrivninger ved indførelse af rotavirusvacciner baseret på en matematisk kombination af sparede rotavirustilfælde og dødelighed af rotavirustilfælde. Selvom der på basis af de foreliggende reelle data ingen forskel er i dødelighed, er det særdeles sandsynligt, at rotavirusvaccination vil kunne redde liv i udviklingslande, hvor dødeligheden af rotavirusinfektion er anseelig. Dødelighed blev imidlertid ikke vurderet at være et relevant effektmål for danske forhold, jf. kapitel 2 Om rotavirus.

I Cochranerreviewet foretages der endvidere subgruppeanalyser af betydningen af virus genotype, dvs. opgørelser kun over de studier, hvor der indgik specifikke data for effekt på de forskellige rotavirusgenotyper, som er omtalt i kapitel 2 Om rotavirus (se afsnit 2.1). Der forelå genotype specifikke data i en del af studierne, men det var mindre studier med få forekomster af genotype specifik diarré, så der blev ikke opnået signifikant effekt for nogle af de sjældnere forekommende genotyper. Der var dog klar tendens imod, at begge vacciner havde effekt mod alle de hyppigst forekommende genotyper.

For Rotarix blev det fundet, at for RVGE af enhver sværhedsgrad var der signifikant effekt mod alle genotyperne (G1, G2, G3, G4 og G9), og for svær RVGE var der signifikant effekt mod G1, G2 og G9. For RotaTeq blev det fundet, at for RVGE af enhver sværhedsgrad var der signifikant effekt mod G1 og G2, men ikke statistisk signifikant for G3, G4 og G9, hvor der var få tilfælde. For svær RVGE var der effekt af RotaTeq mod alle de almindelige genotyper. I Danmark udgør de her nævnte genotyper på nuværende tidspunkt næsten alle de forekommende virus.

### 3.3.1.2 Effekt på sundhed under rutineforhold (effectiveness)

Hensigten med effectivenessstudierne var at vurdere, om de resultater for effekt, der blev opnået under de kontrollerede forsøgsomstændigheder kan genfindes, når vaccinationerne indføres i praksis. Analysen af effectiveness litteraturen viste en lav, men entydig evidens for reduktion i rotavirusassocieret sygelighed i de populationer, hvor rotavirusvacciner er indført. Oversigt over effectiveness studierne ses i Tabel 4.

**Tabel 4 Effectiveness studier**

Studie, år	Design	Land	Vaccine	Antal patienter/ kontroller	Reduktion i RVGE indlæggelse [95 % CI]	Reduktion i indlæggelse for al diarré
Boom 2010 (58)	Case-kontrol	USA	RotaTeq	128 cases med RVGE, 256 med AGE* og 467 med ARI <sup>o</sup>	3 doser: 83 % [66-91 %]	
Snelling 2009 (59)	Case-kontrol	Australien	Rotarix	42 børn ældre end 10 måneder med gastroenteritis, 166 matchede raske kontroller	2 doser: 84,5 % [23-97 %]	2 doser: 78 % [40-92 %]
Muhsen 2010 (60)	Case-kontrol	Israel	Rotarix	116 cases med RVGE, 216 med RVGE negativ AGE	Mindst 1 dosis: 89 % [52-98 %]	
Staat 2011 (61)	Case-kontrol	USA	RotaTeq	184 børn med RVGE. Kontroller: 329 med AGE og 675 med ARI	1 dosis: 74 % [37-90 %] 2 doser: 88 % [36-96 %] 3 doser: 87 % [71-94 %]	

Studie, år	Design	Land	Vaccine	Antal patienter/ kontroller	Reduktion i RVGE indlæggelse [95 % CI]	Reduktion i indlæggelse for al diarré
Martinón-Torres 2011 (62)	Case-kontrol	Spanien	Rotarix RotaTeq	151 cases med RVGE og 316 umatchedde kontroller med AGE	1 dosis: 98 % [82-99 %] 2 doser: 97 % [70-98 %] 1 dosis: 93 % [81-99 %] 3 doser: 95 % [63-99 %]	
Field 2010 (63)	Opgørelse	Australien	RotaTeq	Før-efter incidens af AGE kodet som RVGE	3 doser: 89-94 %	3 doser: 62 %
Payne 2011 (64)	Opgørelse	USA	RotaTeq (95 %)	Før-efter hospitaliseringsrate for RVGE	6-11 måneder: 87 % 12-23 måneder: 96 % 24-35 måneder: 92 %	
Uhlig 2011 (65)	Opgørelse	Tyskland	Rotarix og RotaTeq	Registerstudie, RVGE notifikationer ændret over tid	Stater med høj dækning: 80 % Stater med lav dækning: 50 %	

•AGE = Akut GastroEnteritis

◊ARI = Akut LuftvejsInfektion

Da ikke alle børn følger vaccinationsprogrammet komplet, er effekten af færre doser end anbefalet undersøgt. Samlet set viser studier, hvor ikke-optimal dosering er undersøgt (60, 61, 62), at en dosis af 2-dosisvaccinen giver 89-96 % beskyttelse mod indlæggelse pga. RVGE, og to doser giver 84-97 %. Et enkelt studie har desuden fundet, at to-dosis vaccinen kan forebygge 78 % af gastroenteritis. For 3-dosisvaccinen er det fundet, at den beskytter 74-89 % mod RVGE ved en enkelt dosis og 87-97 % med tre doser. 3-dosis vaccinen er i et enkelt studie fundet at beskytte 62 % mod al gastroenteritis.

Disse effektmål er i god overensstemmelse med tallene i Tabel 3 for effekt mod indlæggelse for RVGE, som ligger på omkring 79-96 %. Effekten mod al gastroenteritis ses at være lidt højere end i efficacy studierne i Tabel 3, hvor der blev fundet en ikke-signifikant effekt i størrelsesorden 19 % for Rotarix og 59 % for RotaTeq. Det relevante effektmål at sammenligne med her, er dog effekt mod indlæggelseskævende diarré af alle årsager. Her viste Cochranereviewet en effekt på 42-75 % efter et år og 47-65 %

efter to år for Rotarix. Der foreligger ikke data for dette effektmål for RotaTeq (ikke vist i Tabel 3).

Samlet set er der god evidens for, at begge vacciner har en markant effekt på RVGE i lette såvel som svære former. Der er god evidens for, at begge vacciner forebygger lægekontakt og sygehusindlæggelse i kontrollerede forsøg. Der er moderat evidens for, at begge vacciner forebygger indlæggelse under rutineforhold, selv hvis alle de anbefalede doser ikke tages.

### 3.3.2 MTV spørgsmål 2 om bivirkninger

MTV-spørgsmål 2: Hvilke bivirkninger er der forbundet med vaccination mod rotavirus?

Som omtalt i Kapitel 2 Om rotavirus har der været mistanke om øget forekomst af tarminvagination efter vaccination med Rotashield, hvilket har medført øget fokus på sikkerheden af rotavirusvaccination. Fra post-marketing analyser\* (opgørelser over effekter af vaccinerne i de populationer, hvor den er markedsført) af Rotashield blev den øgede risiko for tarminvagination vurderet til ét ekstra tilfælde for hver 10.000 vaccinedoser (36). Det blev derfor påkrævet, at kliniske forsøg med nye vacciner, skulle omfatte så mange forsøgspersoner, at selv en lille risiko ved vaccinen på én ud 10.000 tilfælde skulle kunne spores. Studier af rotavirusvacciner blev derfor designet til at inkludere minimum 60.000 børn eller op til 100.000, hvis der ikke var et tilstrækkeligt antal alvorlige hændelser. Studierne af Rotarix omfattede således 63.225 spædbørn i 11 latin-amerikanske lande og Finland (47). Studierne af RotaTeq omfattede 68.038 spædbørn, som fik mindst en dosis vaccine eller placebo. 59.210 blev fulgt i 42 dage efter tredje dosis (66). Disse studier blev gennemført i flere europæiske lande, Mellemamerika, Taiwan og USA.

Begge studier konkluderer, at der ikke er øget risiko for tarminvagination forbundet med vaccination mod RVGE. Rapportering af bivirkninger for andre alvorlige hændelser var ens i interventions- og kontrolgrupperne. Alvorlige bivirkninger blev defineret som nye sundhedsrelaterede problemer, der resulterede i død, var livstruende, krævede hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hidtidig hospitalsindlæggelse, eller medførte invaliditet. Dette indbefattede tarminvagination og Kawasaki sygdom.

Ud over ovenstående to studier, er hyppigheden af bivirkninger også vurderet i en række mindre studier, som alle er inkluderet i Cochranereviewet fra 2010. Resultatet af dette Cochranereview for hver vaccine er, som følger (51):

Rotarix: Der var signifikant færre indlæggelseskrevende alvorlige bivirkninger blandt modtagere af vaccine end placebo (RR=0,88;CI: [0,81-0,96], dvs. alvorlige bivirkninger forekom 12 % mere sjældent blandt modtagere af vaccinen). Tarminvagination og Kawasaki sygdom blev ikke fundet signifikant hyppigere blandt modtagere af vaccinen. Forekomst af mindre alvorlige bivirkninger som feber, diarré og opkast blev heller ikke fundet hyppigere hos modtagere af vaccinen sammenlignet med kontrolgruppen.

RotaTeq: Der var færre alvorlige bivirkninger blandt modtagere af vaccinen end placebo, men dette var ikke signifikant, RR=0,93;CI: [0,85-1,01]. Tarminvagination og Kawasaki sygdom forekom ikke signifikant hyppigere, og der var ingen forskel på vaccine og placebo, hvad angår feber, diarré og opkastning. En af de andre systematiske

metaanalyser (67) fandt for RotaTeq en let øget risiko for diarré og opkastning (en risiko svarende til en ud af 77 modtagere af vaccinen, som blev set hyppigere hos vaccine-modtagere end i kontrolgruppen). Dette kan ikke genfindes i Cochranereviewet.

Generelt kan det være svært at udelukke sjældent forekommende bivirkninger før introduktion af et nyt præparat, og det kan være svært at vide, om fund i internationale studier kan overføres til danske forhold. Derfor inddrog søgningen også håndplukkede nye studier fra populationer, hvor rotavirusvaccine har været anvendt i en årrække. Post-marketing analyser er dog ofte studier med en lavere evidensgrad og højere risiko for bias, da det ikke er undersøgelser af ensartede grupper, og der kan være forskelle mellem i hvor høj grad sjældent forekommende bivirkninger rapporteres.

Post-marketing analyser af Rotarix og RotaTeq har givet mistanke om en let øget risiko for tarminvagination blandt vaccinerede. Case-serie\* og case-kontrol analyser fra Mexico og Brasilien har vist en risiko for tarminvagination på en ud af 51.000 vaccinerede børn i Mexico og en ud af 68.000 i Brasilien (68). Denne let øgede risiko er også fundet i et australsk registerbaseret studie (69). Det australske studie er baseret på et vaccinationsregister, hvortil der var indrapporteret 192 tilfælde af tarminvagination, hvilket blev sammenlignet med den nationale forekomst af tarminvagination i den periode, hvor der var blevet indført rotavirusvaccination. Selv om der i hele gruppen af børn i alderen 1-9 måneder ikke var en øget forekomst af tarminvagination, så fandt man blandt små børn i alderen 1-3 måneder en let øget relativ risiko 1-7 dage efter vaccination med en faktor på 4,5 for RotaTeq og 3,4 for Rotarix. Der er tale om en opgørelse med betydelig risiko for bias, og studiet har lav evidensgrad.

WHO's "Global Advisory Committee on Vaccine Safety" diskuterede i december 2010 de data, der antydede mulig øget risiko for tarminvagination (70). Den samlede vurdering af sikkerheden ved vaccinerne var, at de store fordele ved vaccination er meget større end en kortvarig ganske let øget risiko for tarminvagination også i højjindkomstlande.

Den mulige øgede risiko kunne desuden ikke bekræftes i et stort studie fra USA. Her blev det med moderat evidens vist, at der ikke var en øget forekomst af tarminvagination blandt vaccinerede. Studiet havde statistisk styrke til at kunne udelukke risiko større end 1/65.000 vaccinerede (71).

På det foreliggende materiale må det konkluderes, at begge rotavirusvacciner generelt er sikre, og hvis der er en risiko for tarminvagination, så er den mindre end ét tilfælde pr. 65.000 vaccinationer. Det kan endvidere konkluderes, at der er god evidens for, at vaccinerne generelt er bivirkningsfrie, idet feber og opkastninger forekommer på placeboniveau. Det vil sige, at der ikke ses flere bivirkninger hos de, der modtager vaccinen end hos kontroller, der modtager et præparat uden vaccine.

### 3.3.3 MTV spørgsmål 3 om interaktion

MTV-spørgsmål 3: Hvilken interaktion er der med andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet?

Interaktion betyder vekselvirkning og angiver, om der er potentielle utilsigtede virkninger af en vaccine i samspil med andre vacciner. Utilsigtede virkninger kan opstå, hvis flere forskellige virus påvirker kroppen samtidig hvilket gør, at dannelsen af antistof har

svært ved at følge med. Dette har været vist for en del vacciner, bla. også den orale poliovaccine og den tidligere rotavirusvaccine RotaShield (72).

Der er fundet meget få studier, som specifikt adresserede dette emne. I alle de store rotavirusvaccineforsøg er vaccinen givet uden ændring i det eksisterende vaccinationsprogram på nær oral polio vaccine, som var eksklusionskriterium i mange studier pga. en mulig nedsat immunogenecitet\*, idet begge vacciner er levende og deler sig i tyndtarmen (73). Den orale poliovaccine er nu udgået fra det danske vaccinationsprogram og erstattet af en poliovaccine, der indføres via injektion, så dette får ikke indflydelse på vurderingen.

I Cochranerreviewet indgår en analyse af vaccineeffekter både med og uden samtidig administration af andre vacciner. Det er imidlertid meget små studier med få hundrede børn, hvor man har givet rotavirusvaccine uden samtidig administration af øvrige børnevacciner (51).

Cochranerreviewet fandt, at Rotarix effektivt forebygger diarré forårsaget af rotavirus, uanset brugen af andre vacciner i op til tre år efter vaccination. Der er dog en enkelt undtagelse: Rotarix havde let nedsat effekt i et forsøg, som blev administreret samtidigt med oral poliovaccine alene (dvs. ingen andre børnevacciner). For RotaTeq blev brugen af andre børnevacciner, undtagen polio vaccine, ikke fundet at påvirke effekt eller bivirkningsforekomst. Ingen RotaTeq forsøg anvendte oral poliovaccine.

Der foreligger endvidere fem store randomiserede studier, som har undersøgt om hhv. Rotarix og RotaTeq administration påvirker antistofrespons\* på de øvrige vacciner i programmet (73-77). Der blev ikke fundet påvirkning. Resultaterne af disse studier fremgår af Tabel 5.

Alle studierne fandt et ensartet antistofrespons i rotavirusgruppen og placebogruppen. Der blev altså ikke fundet påvirkning af de rotavirusvaccinerede på de øvrige vacciners respons, eller påvirkninger af de øvrige vacciner på rotavirus vaccinerens evne til at danne antistof.



**Table 5 Effekt af rotavirus vacciner på antistofrespons af øvrige børnevacciner**

Studie, år	Design	Land	Antal børn	Vaccine	Vaccinationsprogram	Antistofrespons
Steele, 2010 (73, 78)	RCT	Sydafrika	475	Rotarix	BCG + OPV ved fødsel.  DTP, hepatitis B, HIB og OPV givet sammen med Rotarix	OPV og rotavirus
Dennehy 2008 (74)	RCT	USA	484	Rotarix	DTP-HBV-IPV, Prevenar, HIB	Difteri, tetanus, pertussis polio, HIB HBV
Phua 2008 (75)	RCT	Singapore	2 464	Rotarix	DTP, IPV, HIB	Difteri, tetanus, pertussis polio, HIB
Vesikari 2010 (76)	RCT	Flere lande i Europa	3 994	Rotarix	DTP, HBV, HIB, IPV, Prevenar, Meningitec	diphtheri, tetanus, pertussis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b, polio, pneumokok polysaccharide conjugate. meningokok gruppe C conjugate
Rodriguez 2007 (77)	Nested understudie i RCT	USA	662	RotaTeq	HIB, DTP, IPV, PCV-7	diphtheri, tetanus, pertussis, Haemophilus influenzae type b, polio, pneumokok antigen

BCG: Bacille Calmette Guerin (mod tuberkulose)

OPV: Oral Polio Vaccine

OPV: Intramuskulær Polio Vaccine

DTP: Difteri Tetanus Pertussis

HIB : Haemophilus Influenza gr B

HBV: Hepatitis B Virus

Prevenar : 7-valent pneumokok konjugat vaccine

PCV : Porcint Circo Virus

Et studie har undersøgt, om amning har hæmmende effekt på vaccineeffekten, studiet fandt ikke en negativ indvirkning på vaccinenes effekt eller bivirkningsfrekvens (79).

Der er i søgningen efter interaktioner ikke fundet studier, som specifikt har haft til formål at beskrive non-specifikke effekter af rotavirusvacciner, dvs. positive eller negative effekter på andre tilstande end den, der vaccineres mod. Der er heller ikke fundet studier, som har belyst effekter på dækningsgrad af andre vacciner efter indførelse af rotavirusvacciner jf. borger- og organisationsanalysen.

Samlet set er der fundet god evidens for, at såvel Rotarix som RotaTeq kan gives samtidig med de øvrige vacciner i det danske børnevaccinationsprogram uden, at dette giver flere bivirkninger eller mindsker effekten mod gastroenteritis. Der er endvidere god evidens for, at rotavirusvaccinerne ikke påvirker antistofrespons mod de øvrige vacciner. Der mangler studier, som belyser non-specifikke effekter af rotavirusvaccinerne, herunder effekt på dækningsgrad af øvrige vacciner.

### 3.4 Diskussion af resultater

Det primære resultat af litteratursøgningen af sekundær litteratur var, at der forelå en grundig og i høj grad fyldestgørende metaanalyse fra Cochrane instituttet (51), som blev vurderet til at have god evidens for effekt. Resultaterne heri blev fundet at have en høj grad af anvendelighed for besvarelse af alle tre MTV-spørgsmål, dog især MTV-spørgsmål 1 og MTV-spørgsmål 2. Der er en stor mængde litteratur af meget høj kvalitet inklusiv solide metaanalyser og overordentligt store randomiserede studier, hvoraf en del er gennemført i sammenlignelige lande, bl.a. Finland. Anvendelighed på danske forhold vurderes at være særdeles høj, og det forekommer rimeligt at generalisere effektmålene til danske børn. Dog har det været tilstræbt at lægge meget vægt på litteratur fra lande sammenlignelige med Danmark, hvilket har spillet en rolle dels i vurderingen af effektmål og forekomst af bivirkninger, men også i udvælgelsen af primærlitteratur. Cochranereviewet er baseret på en række studier udført i meget forskellige lande, hvilket både er en styrke og en svaghed ved metaanalyser. Da en metaanalyse af et stort datamateriale overordnet bliver vurderet til at have den højeste evidens, blev metaanalysens effektmål generelt fundet mest valide. Det blev lagt til grund, at effektmål som diarré foreårsaget af rotavirus og svær diarré foreårsaget af rotavirus i et kontrolleret studiedesign kan standardiseres og måles ensartet i både høj- og lavindkomstlande. Da henvendelse til læge og hospitalsindlæggelse varierer afhængigt af det pågældende lands sundhedsvæsen og kultur, er der forskel i højindkomstlande i forhold til lavindkomstlande. Især hvad angår sygehusindlæggelser, er der meget stor forskel på, hvad der fører til indlæggelse i høj- og lavindkomstlande. For hospitalsindlæggelser som effektmål blev det vurderet, at dette i høj grad afhænger af sundhedssystemets kontekst, hvorfor det blev fundet rimeligt i Tabel 3 tillige at anføre det effektmål for 2-dosis vaccinen, der var resultatet i et større europæisk randomiseret studie. Der foreligger ingen direkte sammenligninger af effekten af de to vacciner, men den foreliggende evidens giver ikke grundlag for at antage nogen betydende forskel i effektstørrelsen mellem 2-dosis og 3-dosis vaccinen.

Litteratursøgningen af primær litteratur var især fokuseret på at beskrive effekten af vaccinerne under rutineomstændigheder. Den fundne litteratur blev fundet at være mere sparsom, det var en relativ ny litteratur og af lavere evidensgrad. Der er endnu ingen sekundærlitteratur på det område og i sagens natur ikke randomiserede studier, men der blev fundet gode case-control studier, som med moderat evidens viste god effekt af begge vacciner under rutineforhold. Studierne har lavere evidensgrad, men det bemærkes, at effekten i disse effectiveness-studier er meget sammenlignelige med effekten i de randomiserede forsøg (efficacy studier). Dette taler i høj grad for, at begge vacciner har en god effekt på RVGE hyppighed, sværhedsgrad og samlet sygelighed.

Heller ikke hvad angår effectiveness, er der fundet grund til at antage grundlæggende forskel i effektstørrelse for de to vacciner. En samlet vurdering af effektmålene i Tabel 4 er, at effekten under rutineomstændigheder er omkring 85 % for begge vacciner.

Det er usikkert, hvor meget effekten falder over tid. Der er sparsomme data for to års follow-up i efficacy studierne, specielt for RotaTeq, hvor der ikke findes to års follow-up data for sygehusindlæggelser og lægekonsultationer (Tabel 3). Der er imidlertid god dokumentation for effekt i mere end to år for begge vacciner for effektmålene al RVGE og svær RVGE. Effectiveness studierne giver ingen brugbare data for, hvor stor effekten er udover et år efter vaccinationen. Samlet set kan det dog konkluderes, at der er god evidens for signifikant effekt i mere end to år efter vaccination for begge vacciner, og der kan ikke konkluderes noget sikkert om forskelle i effekt mellem vaccinerne.

Litteraturgennemgangen viste endvidere, at Cochranereviewet i høj grad kunne anvendes til at besvare MTV-spørgsmål 2 om bivirkninger. Forekomst af bivirkninger var grundigt belyst i metaanalysen, og de store studier som indgik i analysen var også designet til at afdække endog meget sjældne bivirkninger. Pga. sekundærlitteraturens grundige omtale af bivirkninger, blev der ikke fundet behov for en selvstændig litteratursøgning med fokus på bivirkninger. Det blev imidlertid nødvendigt at inddrage supplerende litteratur, idet der efter indførelse af rotavirus vaccination ved post-marketing analyser blev rejst mistanke om en meget beskedent øget risiko for tarminvagination, primært i studier fra mellem-indkomstlande. Et meget velgennemført studie fra USA har dog siden ikke kunnet bekræfte, at der skulle være en sådan risiko, og det blev derfor samlet set fundet godt gjort, at post-marketing analyserne ikke gav anledning til grundlæggende at rokke ved de kontrollerede forsøgs konklusion om, at der ikke er betydende bivirkninger.

MTV-spørgsmål 3 om interaktion kunne i nogen udstrækning også besvares ud fra Cochranereviewet, som indeholdt udførlige gennemgange af, hvilke studier der blev givet sammen med børnevaccinationsprogrammet og hvilke, der blev givet alene. Disse studier godtgjorde klart, at rutinevaccinationerne ikke havde indflydelse på rotavirusvaccinernes effektmål. Det blev dog ikke fundet, at litteraturen i tilstrækkelig grad kunne besvare, hvorvidt rotavirusvaccinerne havde interaktioner med de øvrige børnevaccinernes effekt, hvorfor der blev suppleret med en søgning i primærlitteraturen. Den fundne litteratur godtgjorde med god evidens, at rotavirusvaccinerne ikke har betydning for antistofniveauer af de øvrige undersøgte vacciner. Dog vurderes det at være mangel på specifik litteratur om emnet generelt. Der blev således ikke fundet litteratur, der belyser, hvorvidt indførelse af rotavirus vaccinerne har nogen generel effekt på sygeligheden generelt i den berørte aldersgruppe, og der blev ikke fundet studier, som belyser evt. kønsspecifikke effekter. Denne mangel på litteratur om interaktioner i bred forstand vurderes dog ikke at så tvivl om sikkerheden ved vaccinerne.

### 3.5 Kapitelsammenfatning

Der foreligger god evidens for, at såvel RotaTeq som Rotarix markant reducerer hyppigheden og sværhedsgraden af RVGE (evidensniveau 1a).

Der er moderat evidens for, at såvel Rotarix som RotaTeq medfører nedsat sygelighed under rutineforhold (evidensgrad 3a) samt, at denne effekt er større end mulige negative effekter af vaccinen.

Der er god evidens for, at bivirkninger forekommer på placeboniveau, dvs. at der ikke ses flere bivirkninger hos de, der modtager vaccinen end hos kontroller, der modtager et præparat uden vaccine. Der er ikke evidens for en øget risiko for tarminvagination i størrelsesordenen mere end 1/65.000 vaccinerede.

Der er god evidens for, at der ikke er betydende interaktion med de øvrige vacciner i det danske børnevaccinationsprogram. Der er god evidens for, at begge rotavirusvacciner kan anvendes sammen med de vacciner, der indgår i det danske børnevaccinationsprogram uden negativ påvirkning af effekt eller bivirkningsforekomst, men der er sparsomme data på non-specifikke interaktioner.

## 4 Borgerperspektivet

Det er vigtigt at belyse og forsøge at forstå de faktorer og mekanismer, som påvirker forældres holdninger og adfærd i forhold til vaccination. Dette for at bidrage til et alsidigt beslutningsgrundlag, der belyser fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus i børnevaccinationsprogrammet. I nærværende kapitel søges følgende to MTV-spørgsmål belyst:

1. Hvad er danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination?
2. Hvad er danske forældres holdninger til indførelse af vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram?

Ovenstående MTV-spørgsmål er begge søgt belyst gennem indsamling af empiri fra en dansk kontekst ved gennemførelse af en fokusgruppeundersøgelse med danske forældre. Desuden er primært det første spørgsmål søgt belyst med en litteraturgennemgang, hvor spørgsmålet er foldet ud, så det gælder forældre i bredere forstand (fra vestlige lande) og ikke kun danske forældre.

Kapitlet er opbygget således, at metodeafsnittet (afsnit 4.1) først introducerer den gennemførte systematiske litteraturgennemgang. Herefter præsenteres kort metode og design (fokusgruppeundersøgelse) for den indsamlede danske empiri. I afsnit 4.2 præsenteres resultaterne af fokusgrupperne for hvert af de ovennævnte MTV-spørgsmål. Disse fund diskuteres i forhold til fundene i litteraturen. Således er resultater og diskussion ikke adskilte i hvert sit afsnit, men indgår samlet under hvert enkelt tema. Slutteligt følger en kapitelsammenfatning.

### 4.1 Metode

For at belyse borgerperspektivet af indførelse af en vaccination mod rotavirus er der blevet foretaget en litteratursøgning for at afdække internationale erfaringer med forældres holdninger til vaccination samt afholdt to fokusgrupper (gruppeinterview) med deltagelse af danske forældre med børn i aldersgruppen 0-2 år for at fokusere specifikt på en dansk kontekst.

#### 4.1.1 Litteraturgennemgang

I nærværende afsnit beskrives litteraturgennemgangen kursorisk. For flere detaljer om litteratursøgningen henvises til søgestrategien i Bilag 2.

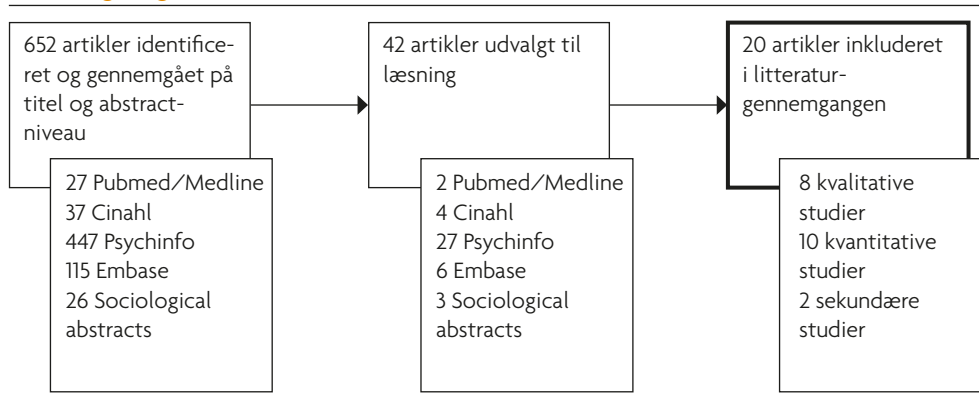
Der blev gennemført en litteratursøgning efter først sekundære studier og herefter primære studier. Både kvantitative og kvalitative studier inkluderedes i søgningerne. I alt blev 652 artikler identificeret og gennemgået på titel- og abstract-niveau.

Formålet med litteraturgennemgangen var at identificere og inddrage litteratur, som var relevant for besvarelse af MTV-spørgsmålene inden for borgerperspektivet.

I litteraturgennemgangen er der blevet fokuseret mere generelt på forældres (og ikke udelukkende danske forældres) holdninger til vaccination (og ikke udelukkende vaccination mod rotavirus). Se uddybende om eksklusionskriterier i Bilag 2.

I alt blev 42 artikler (se Flowchart 4) udvalgt til læsning. Af disse indgår 20 endeligt i litteraturgennemgangen, idet flere artikler viste sig ikke brugbare efter gennemlæsning grundet deres fokus (se eksklusionskriterier i Bilag 2). Desuden var der enkelte overlap mellem artikler fra forskellige databaser.

**Flowchart 4, der illustrerer litteraturudvælgelsesprocessen i forbindelse med søgning efter litteratur:**



**4.1.1.1 Om de inkluderede studier**

Alle 20 inkluderede studier er læst og kvalitetssikret ved udfyldelse af Sundhedsstyrelsens tjeklister, evidensstabeller samt skemaet for en samlet bedømmelse af litteraturen for borgerperspektivet. Se Bilag 4 og skemaet med den samlede bedømmelse. Der forefindes udelukkende en samlet bedømmelse og evidensstabeller for MTV-spørgsmål 1 for de 20 artikler, idet der ikke var tilstrækkelig mængde litteratur til en separat afdækning af MTV-spørgsmål 2. Studier med specifikt fokus på rotavirus er således indeholdt i belysningen af MTV-spørgsmål 1.

De endeligt inkluderede studier fordeler sig (som det også fremgår af Flowchart 4) mellem 18 primære (otte kvalitative og ti kvantitative studier) og to sekundære studier (heraf en sekundær analyse af to kvalitative studier samt en komparativ<sup>1</sup> analyse).

Hvad angår de otte kvalitative primære studier er to fokusgruppedesign (80, 81), fire baseres på individuelle interview (82-85) og de sidste to er dels et studie med begge dele (fokusgruppe og interview) (86) og et tekststudie<sup>2</sup> af et internetchat-forum (87). Derudover indgår ti kvantitative primære studier. Disse er primært tværsnitsstudier baseret på spørgeskemaundersøgelser. Desuden er der enkelte kohortestudier. Populationerne varierer en del i disse undersøgelser gående fra 68 til 18.488 deltagende forældre.

De 18 studier er primært fra USA og Storbritannien; otte studier er gennemført i hvert af disse lande. Derudover er der to kvantitative studier fra Frankrig.

1 Hvor undersøgelser fra flere europæiske lande sammenlignes.  
2 Gennemgang af skriftlige udsagn fra forældre i et online chat-forum.

Det er forskelligt fra studie til studie hvilke(n) vaccination(er), der er tale om. I nedenstående oversigt er studierne fokuseret på forskellige typer af vaccination oplistet:

Typer af vaccination i fokus for studierne				
<b>Vaccination generelt</b>	<b>Rotavirus-vaccination</b>	<b>MFR-vaccination</b>	<b>Vaccination mod skoldkopper</b>	<b>Influenza-vaccination</b>
tre kvalitative (82, 83, 84), fire kvantitative (88, 92, 177, 178)	to kvalitative (81, 86), en kvantitativ (87)	tre kvalitative (80, 85, 87), en kvantitativ (87)	en kvalitativ (89)	tre kvalitative (176, 90, 91)

Den identificerede litteratur ligger generelt lavt i evidenshierarkiet (se oversigt over evidensgradering i Bilag 1.2). De kvantitative studier består primært af tværsnitstudier og enkelte kohortestudier, hvilket begrænser muligheden for at udtale sig om kausalitet og god evidens i øvrigt. De kvalitative studier er uden for kategori, når det gælder evidenshierarkiet, men er velbeskrevne i forhold til deres metodologiske og teoretiske fundament.

Alt i alt gør dette, at videnskabsmængden (og evidensen) inden for borgerperspektivet om holdninger til rotavirusvaccination er yderst sparsom. Der er manglende viden og ikke eksisterende evidens på området for forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination – og i særdeleshed manglende viden i forhold til forældres holdninger og adfærdsmønstre vedr. vaccination mod rotavirus.

Således kan litteraturen ikke belyse MTV-spørgsmålene i borgerperspektivet tilstrækkeligt. Dermed fungerer fundene i litteraturen primært som et understøttende og perspektiverende element for den danske fokusgruppeundersøgelses resultater frem for at agere evidensgrundlag i sig selv.

Fundene i litteraturen præsenteres og anvendes således først senere i kapitlet under afsnit 4.2.

#### 4.1.2 Om fokusgruppedesign og metode

Den inkluderede litteratur indeholder ikke undersøgelser af danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination eller mere specifikt holdninger til vaccination mod rotavirus. Derfor er det yderst relevant at få belyst danske forældres holdninger gennem indsamling af ny empiri i en dansk kontekst.

Denne manglende viden om danske forældres opfattelser af sygdommen og vaccinen gør det særligt vigtigt at få afdækket emnet kvalitativt. Metoden fokusgruppeinterview er valgt frem for individuelle interview, idet det muliggør at få viden om mange forskellige oplevelser og holdninger repræsenteret på én gang. Samtidig muliggør fokusgruppens form og fokus på interaktion, at der skabes refleksion blandt deltagerne, og disse således udfordres til at tænke mere over deres egne holdninger.

Da der samtidig er tale om en ny vaccine mod et virus, er det vigtigt at kunne udnytte den mulighed, der er i et ansigt-til-ansigt interview for at uddybe og forklare om det emne, som er i fokus. Dermed kan det sikres, at deltagerne har forstået, hvad det handler om, når de bliver spurgt om deres holdning. Noget der ikke altid er sikret i en kvantitativ undersøgelse.

Kvalitativ forskning har ikke, som i den kvantitative tradition, statistisk repræsentativitet som endegyldigt mål. Det handler om at komme i dybden med at få belyst de forskellige aspekter af forældres holdninger og opfattelser af vaccination og specifikt vaccination mod rotavirus.

#### 4.1.2.1 Gennemførelse af fokusgruppeinterview

Således blev der i november 2011 gennemført to fokusgruppeinterview med danske forældre. Da målgruppen for børnevaccinationsprogrammet er alle danske børn blev forældrene rekrutteret uanset tidligere erfaringer med rotavirusinfektion hos deres børn<sup>3</sup> (uddybende metodebeskrivelse for fokusgruppeundersøgelsen findes i Bilag 4 Borger).

Forældrene fik en kort introduktion til fokusgruppeinterviewets form og varighed af moderator (Christina Stentoft Hoxer) ved starten af sessionen. Overordnet set blev interviewet delt op i to halvdele: Først blev der talt om holdninger til børnevaccination i bredere forstand. Cirka halvvejs i forløbet og efter en kort introduktion til rotavirus og vaccination mod rotavirus (se informationen i Bilag 4g), blev holdninger til vaccination mod rotavirus (forårsaget af rotavirus) mere specifikt diskuteret.

Resultatet af fokusgruppeundersøgelsen beskrives i det følgende. Fundene i litteraturgennemgangen anvendes og diskuteres op i mod disse resultater, hvor det er muligt, under hvert tema i nedenstående afsnit 4.2.

## 4.2 Resultater og diskussion af fokusgruppeundersøgelsen

Da fokusgrupperne blev gennemført, deltog 11 forældre ved første fokusgruppe og syv forældre ved anden fokusgruppe. Således deltog i alt 18 forældre til mindst ét barn mellem 0 – 2 år. Indledningsvist præsenteres fokusgruppekarakteristika for de to gennemførte fokusgruppeinterview for at give et billede af gruppernes sammensætning.

Der var flere mødre end fædre i grupperne; henholdsvis 13 mødre og fem fædre. Desuden var der flere forældre med et barn end flerbørnsforældre, henholdsvis 12 og seks (heraf havde tre udelukkende tvillinger). Det var således i højere grad de rekrutterede flergangsforældre, som meldte afbud til eller udeblev fra fokusgrupperne i praksis, hvorfor der var en overvægt af førstegangsførelse tilstedeværende ved begge grupper (tre ud af fem flergangsforældre meldte fra ved første fokusgruppe og fem ud af otte ved anden fokusgruppe).

Flere forældre har erfaringer med diarré hos deres børn, og en enkelt far har haft sin datter indlagt på hospitalet som følge heraf. Flere har således sandsynligvis oplevet sygdom hos deres børn pga. rotavirus, men ved det ofte ikke selv pga. manglende diagnose.

Samtlige forældre i fokusgrupperne havde fået deres børn vaccineret, og alle børn var fuldt vaccineret på nær én mor, hvis datter endnu ikke havde fået sidste vaccination (ved 15 måneders alderen), og derfor var gået to måneder over tid.

### 4.2.1 MTV-spørgsmål 1: Forældres holdninger til børnevaccination

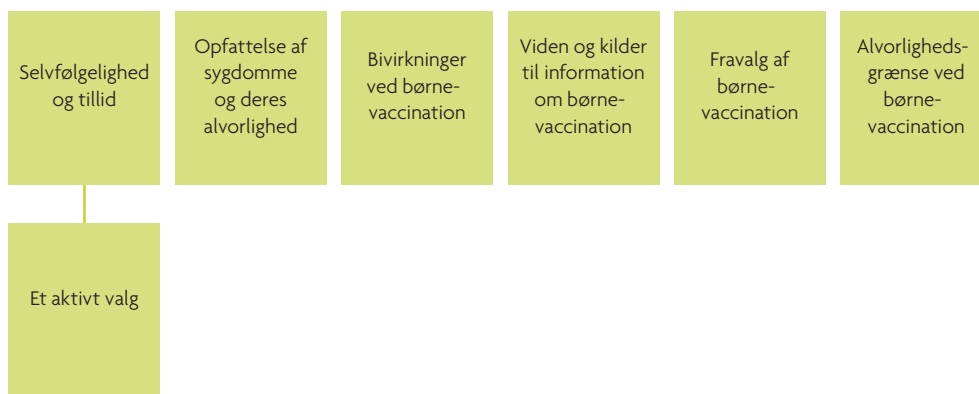
MTV-spørgsmål 1: Hvad er danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination?

<sup>3</sup> Flere forældre havde erfaringer med diarré hos deres børn, og en enkelt far havde haft sin datter indlagt på hospitalet som følge heraf.



Fokusgruppernes diskussioner kan deles op i flere temaer, som giver indblik i forældrenes holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination. Disse temaer strukturerer afrapporteringen i nærværende besvarelse af MTV-spørgsmål 1. Følgende seks temaer<sup>4</sup> og et undertema er fundet (se Figur 5).

**Figur 5: Temaer (og undertema) for MTV-spørgsmål 1**



#### 4.2.1.1 Selvfølgelighed og tillid

Fra starten af fokusgrupperne melder størstedelen af forældrene ud, at de har haft meget få overvejelser omkring vaccination af deres børn, og at de således ofte ikke har sat så mange spørgsmålstejn ved denne praksis. De fleste ser det som en selvfølge: *Tanja: "Jeg havde slet ikke tænkt over, at det var en mulighed ikke at blive vaccineret. Det er bare noget, man gør for at sikre sit barn."* Flere forklarer, at grunden er, at de ikke kan se, hvorfor man skulle vælge det fra og samtidig løbe en risiko for sygdom. Flere forældre opfatter endvidere, at konsekvenserne ved at fravælge vaccinationen er større end ved selve vaccinationen. Disse overvejelser belyses yderligere i afsnit 4.2.1.2.

Der er samtidig flere forældre, der ikke blot tager det som en selvfølge men også finder, at det er en forpligtelse at lade sit barn vaccinere: *Hanne: "Som forældre til et institutionsbarn føler jeg mig også lidt forpligtet,"* og en anden mor tilføjer: *Nina: "(...) man har en forpligtelse til at tage hensyn til de andre, som man omgås."* Samtlige forældre er dog ikke enige i dette, og således stiller nogle sig mere kritiske over for denne tankegang og mener som *Gitte: "I bund og grund, når det gælder store valg og små valg, indtil de er myndige (...) så er det jo forældrenes ansvar. Derfor er man også i sin gode ret til at vælge det fra."*

Ovennævnte fund vedr. at føle sig forpligtet stemmer overens med litteraturens fund, idet flere studier også fremhæver, at følelsen af et socialt ansvar over for andre børn har positiv betydning for beslutningen om vaccination (83, 85, 87).

Selvfølgeligheden i vaccination synes for flere forældre at bunde i en stor tillid til systemet bag vaccinationsprogrammet: *Gitte: "Jeg stoler blindt på Sundhedsstyrelsens anbefalinger, fordi man har det her behov for tryghed, når man er nybagt [mor]."* En far tilføjer: *Rasmus: "Ja det er lige præcis det! Jeg stoler også blindt på sundhedsvæsenet (...) de har bare så mange oplysninger i dag, at det er det rette at gøre, føler jeg."*

Samtidig mener flere, at tilliden til systemet også er velbegrunderet i forhold til, hvilke krav man kan stille til sig selv som forældre: *Hanne: "(...) jeg synes også, at der er grænser for, hvad man ligesom kan rumme."* Der er på tværs en anerkendelse hos forældrene om,

4 Opsummering af fund for MTV-spørgsmål 1: Hvad er danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination?

at de ikke selv er eller kan være eksperter i alle aspekter vedrørende deres barn, hvorfor de også har behov for at stole på sundhedssystemet.

Alt i alt er fokusgrupperne gennemsyret af en tillid til Sundhedsstyrelsen som autoritativ organisation, når det gælder vaccination. Dette underbygges af litteraturen, hvor tillid også er et centralt begreb i flere studier (81-83, 85). Det er samtidig noget som tilgæns betydning for forældres beslutning om at lade deres børn vaccinere.

Den overordnede positive holdning til vaccination blandt de deltagende forældre genfindes også i litteraturen, hvor det på tværs af studier ses, at flertallet af forældre accepterer forskellige vacciner og lader deres børn vaccinere (82, 85, 88, 89). Dette stemmer også overens med vaccinationsstatus i det danske samfund generelt, hvor 85 % - 90 % af alle danske børn er vaccinerede i børnevaccinationsprogrammet (se også afsnit 2.7).

Den indlejrede selvfølghed i holdningerne til vaccination blandt størstedelen af de adspurgte forældre gør samtidig, at flere forældre fortæller, at de ikke har gjort sig videre overvejelser om beslutningen om at lade deres børn vaccinere, da det "bare er noget, man gør" (hvilket leder til nedenstående undertema inden for temaet selvfølghed og tillid). Det skal dog pointeres, at der ikke var fuld opbakning til vaccination i fokusgruppen. En enkelt mor var skeptisk herover for.

#### 4.2.1.1.1 Et aktivt valg?

Adspurgt om, hvilke overvejelser forældrene gjorde sig, da de stod overfor at vælge, om deres barn skulle vaccineres, svarer flere forældre direkte: *Jens: "Ikke nogen overhovedet."* og *Tom: "Overhovedet ikke nogen (...) det var jo dem [vaccinerne], som alle børn får, så..."* For flere har der således ikke været tale om en særlig bevidst beslutning og dermed ikke som sådan et aktivt valg. En enkelt mor udtrykker dog, at hun har været meget i tvivl om vaccination.

Det aktive valg i den forbindelse synes således at ligge hos de, som i højere grad stiller sig kritiske over for vaccination: *Ellen: "Og jeg har jo vaccineret mine [fem, red.] børn, og jeg tror bare, at dem, der vælger det fra (...), de har haft langt flere refleksioner omkring det, end jeg nogensinde har haft omkring det med vaccinationer."*

Flere forældre er faktisk overraskede over, at de ikke har tænkt mere over vaccinationsbeslutningen: *Lone: "For det første så provokerer det mig faktisk helt vildt meget, at jeg ikke selv har reflekteret særlig meget over det her."*

For størstedelen af forældrene fremstår vaccination af deres børn således ikke som noget, der er sket som følge af et aktivt valg. At rammen for fokusgruppeinterviewene netop er vaccination – og valget således kommer på dagsordenen – gør samtidig, at folk danner en mening, de ellers ikke havde overvejet, de havde, hvilket flere forældre også udtrykte i processen.

#### 4.2.1.2 Opfattelse af sygdomme og deres alvorlighed

Det er den overordnede opfattelse blandt forældrene, at flere af de sygdomme, som der vaccineres for i det danske børnevaccinationsprogram på nuværende tidspunkt er forholdsvis alvorlige. Dette forstået som, at sygdommene man vaccinerer imod potentielt er dødelige. Ikke mindst, hvis barnet ikke vaccineres og rammes af sygdommene, når det bliver voksen. Det er således risikoen for at få børnesygdommene sent i livet, som ofte afskrækker forældrene.

Der står samtidig klart, at alle sygdomme ikke er lige alvorlige. Influenza og skoldkopper anses af flere forældre, som mindre alvorlige sygdomme: *Nina: "Jeg tror også på, at influenza (...) og skoldkopper er man nødt til at komme igennem." Også røde hunde anses af nogle, som mindre farligt.*

Omvendt italesættes særlig mæslinger, polio og sygdomme, som kan påvirke børnenes evne til at reproducere som voksne (og være invaliderende), som farlige: *Tom: "De værste, ikke. Altså, dem der rammer hårdest. Altså, der er ingen grund til at vaccinere imod (...) influenza og sådan noget (...) Fx polio er klart noget, du skal vaccinere imod, synes jeg."*

Også netop opfattelsen af alvorligheden af de sygdomme, som vaccineres imod i programmet gør, at flere forældre stiller sig uforstående overfor, hvorfor andre kan finde på at fravælge vaccination: *Nina: "Jeg kan simpelthen ikke forstå, at der er nogle, der vælger det fra (...) Hvis nu lige pludselig min toårige datter ligger med mæslinger – altså - jeg ville simpelthen få det så dårligt. Jeg tør simpelthen ikke tage den risiko."*

Flere forældre fremhæver alvorligheden som det primære argument for at vaccinere. En forælder stiller sig skeptisk over for vaccination og siger: *Karin: "Det er meget noget med om, det er livstruende, du ved, bliver man lammet for livet, hvis man får polio, så kan jeg godt lægge alle de andre principper [modstand mod vaccination] på hylden."*

Alvorligheden af sygdomme er således et centralt aspekt i den danske fokusgruppeundersøgelse og samtidig et aspekt, som genfindes i litteraturen, og som synes at påvirke holdningerne til vaccination (89-91). Det kan samtidig konkluderes, at forældrene i nærværende undersøgelse anser sygdommene, som der vaccineres imod i det danske børnevaccinationsprogram på nuværende tidspunkt, for at være alvorlige (potentielt dødelige og invaliderende) sygdomme.

#### 4.2.1.3 Bivirkninger ved børnevaccination

I løbet af de to fokusgrupper var der ikke meget af forældrenes tid, som de brugte på at tale om og diskutere bivirkninger ved børnevaccinationer. Flere forældre fortæller, at de tager det mere selvfølgelig med som en del af omstændighederne ved vaccination. En mor<sup>5</sup> siger: *"Man kan godt overleve en nat med feber [efter vaccinationen] i forhold til at få en dødstruende sygdom. Jeg synes, at bivirkningerne [ved vaccinationen] er det værd.", hvorimod enkelte andre er mere usikre på konsekvenserne og efterspørger mere viden om bivirkninger ved vaccination generelt: Mie: "Jeg synes bare, at det fx er værd at vide, hvad der fx er af bivirkninger ved vacciner. Det synes jeg ikke, at jeg bliver oplyst voldsomt meget om, udover at børnene kan blive lidt syge i et par dage (...) Så jeg vil bare gerne vide det, før jeg beslutter mig, og så bliver det jo så faktisk rigtig meget sværere, når man så ved det, så kan man slet ikke beslutte det."*

Også netop tilliden til systemet og lægevidenskaben gør, at flere fortæller, at de ikke har sat sig ordentligt ind i eventuelle bivirkninger: *Tilde: "Jamen fordi at jeg er sygeplejerske, og jeg går ind for moderne medicin, så jeg havde ikke nogle forestillinger om, at det ville være en dårlig ting at blive vaccineret (...) jeg havde ikke undersøgt det til bunds overhovedet, så jeg kender ikke alle de bivirkninger, der er."* Flere forældre er samtidig af den opfattelse, at langt de fleste børn slipper godt igennem vaccinationerne. De forbehold enkelte forældre således har mod vaccination handler derfor i højere grad om, hvad det at vaccinere mod så mange sygdomme har af konsekvenser for en persons immunsystem.

5 I enkelte tilfælde var det ved transskriberingen ikke muligt at identificere den talende deltager ved navn. I disse tilfælde benævnes de derfor enten "en mor" eller "en far".

Overordnet set fylder bekymringer om bivirkninger således ikke meget i forældrenes diskussioner. Bekymringer om bivirkninger går til gengæld igen på tværs af studier og vaccinationstype i litteraturen og fremstår som en potentiel hæmmer for, at forældre lader sine børn vaccinere (80-82, 84, 86, 89, 92). Dette fund i litteraturen går imod fundet i nærværende fokusgruppeundersøgelse.

Forklaringen herpå kan være, at der blandt de danske forældre i undersøgelsen er en anerkendelse af den akkumulerede viden, fagfolk besidder om vaccination (se også afsnit 4.2.1.4), hvilket gør, at de føler sig mere sikre på, at eksperter har styr på disse ting. Endvidere var der tale om flere yngre forældre (førstegangsførelde), hos hvilke tidligere års polemik om eksempelvis MFR-vaccination ikke nødvendigvis er i erindringer, da de ikke var forældre på det tidspunkt.

#### 4.2.1.4 Viden og kilder til information om børnevaccination

Forældrenes viden om børnevaccination har betydning for deres holdninger hertil. Det kom frem, at denne viden indeholdt flere elementer. Dels anerkender forældrene udviklingen inden for lægevidenskaben og det, at der er kommet mere og mere viden på vaccinationsområdet. Dels er der en frustration over ikke at vide alt som forældre – og ikke nødvendigvis opleve at få alt væsentlig viden om vaccination fra lægen. Samtidig er der med kombinationen af meget viden i samfundet generelt og manglende viden hos den enkelte forælder en forventning om, at andre – eksperter – træffer de svære beslutninger omkring, hvilke vaccinationer mv., som er relevante.

Flere forældre oplever endvidere, at det at have en holdning til børnevaccination netop bliver et tros- og holdningsspørgsmål, hvor følelser og subjektive opfattelser bliver det afgørende – og hvor man må vælge, hvem man stoler mest på.

Adspurgt om, hvem forældrene lytter til, hvis de har brugt andre i forhold til at sparre om at tage beslutningen om vaccination, fremhæver de fleste forældre igen den selvfølghed, der ligger i vaccination (og dermed den manglende aktive beslutningstagning). Flere tror dog, at både sundhedsplejersken og lægen har meget at skulle have sagt og benævner således flere forskellige kilder til viden. Ud over sundhedspersonale er også internettet en kilde. Internettet er dog en kilde som på trods af, at flere forældre anerkender det som brugbart, så har flere samtidig forbehold for troværdigheden af den information, som fremkommer her. Enkelte forældre i grupperne har været meget aktive i forhold til at søge viden forud for deres beslutning om vaccination og konsulteret både professionelle samt familie og deres omgangskreds.

Der er samtidig ingen tvivl blandt forældrene om, at det er vigtigt at få information om vaccination. Adspurgt om de føler, der mangler information om vaccination, er svaret blandet. Nogle oplever ikke, at de mangler information, mens andre synes, der burde være bedre oplysning hos lægen: *Gitte: "Jeg synes, at det er meget interessant (...) omkring oplysningspligt. Fordi man får jo heller ikke noget [information] (...) Når man kommer ind til lægen [for at få sit barn vaccineret], er det jo ind og ud. Det tager jo to minutter. Han giver sig jo ikke tid, medmindre at man spørger aktivt ind til [information om vaccination]."*

Der er stor tiltro til sundhedspersonale i både fokusgruppeundersøgelsen og på tværs af studier (82, 83, 85, 88, 93). I enkelte studier rapporteres dog en vis skepsis blandt nogle forældre (dette særligt i forhold til myndigheders oplysninger om MFR-vaccination).

Information om vaccinen fremstår i litteraturen som vigtig for forældres holdninger til vaccination. Nogle studier påpeger følelsen af informationsbehov/manglende information som hæmmende (80, 81). Tendensen i nærværende undersøgelse er, at danske forældre også tillægger information om vaccinationer værdi. Til trods for at enkelte nævner manglende information i vaccinationsøjeblikket, er der dog ikke tale om et meget omfangsrigt tema blandt disse forældre. Det er nærmere kilderne til viden, som diskuteres. At sådanne samspilsprocesser, hvor en person søger råd og hjælp hos sine nærmeste og/eller sundhedsvæsenet, gør sig gældende, er endvidere velbeskrevet i sundhedsretisk litteratur (94).

Det er en interessant observation, at nogle oplever, at vaccination hos lægen foregår meget hurtigt uden uddybende information om vaccination. Det rejser spørgsmålet (til fremtidige undersøgelser), om vaccination rent faktisk fremlægges af lægen som et valg/tilbud eller, det bliver fremlagt for forældrene, som noget mere selvfølgeligt. Denne praksis må dog samtidig forventes at variere blandt de enkelte læger.

#### 4.2.1.5 Fravalg af børnevaccination

Flere forældre udtrykker undren over, at folk vælger vaccination fra, og en mor tilkendegiver, at hun blev overrasket og lidt provokeret, da hun erfarede, at en veninde havde fravalgt vaccination. Som fokusgrupperne skrider frem tilkendegiver flere dog anerkendelse af, at det er en svær beslutning også særligt, hvis man tænker anderledes end normen: *Karin: "Det er jo også vildt svært at vælge anderledes (...) så skal man jo sørge for, at de [børnene] så får de sygdomme og sådan noget (...) jeg tror måske også at besvaret ved at vælge det fra, kan få mig til at vælge det til (...) men jeg tror ikke, at det er et ubetinget nemt valg."*

En mor (Karin) i gruppen er mere kritisk over for vaccination og har som den eneste af forældrene ikke fulgt børnevaccinationsprogrammet til fulde med sin søn. Hun repræsenterer i nogen grad de mere "alternative holdninger" til vaccination, som afviger fra normen, i størstedelen af de deltagende forældres øjne. *Jens: "Jeg har hørt om folk, som vælger det [vaccination] fra, fordi de tror, at det er farligt. Det, synes jeg, er vanvittigt."*

Flere forældre har hørt om eller erfaringer med folk, som har fravalgt vaccination. Alternative måder at forholde sig til børnesygdomme på er fx at indgå i smittekæder og således undgå vaccination ved, at barnet "naturligt" danner immunitet over for disse sygdomme. Flere forældre stiller sig uforstående over for sådanne tilgange: *Nina: "Det er ikke fordi, at jeg er stødt over, at folk vælger det [fra, red.]. Jeg kan bare ikke selv tænke tanken at vælge det fra. Jeg kan bare ikke følge den tankegang."*

Enkelte forældre har også nogle erfaringer fra deres egne børn, hvor de selv italesætter, at de har alternative oplevelser af, hvordan barnet er blevet hærdet: *Lone: "Jeg har sådan en cirkustro (...) på, at det er derfor [barnet var igennem et sygdomsforløb med luftvejsinfektion, red.], at hun aldrig er syg. Hun har ikke været ramt af noget som helst siden (...) Det, tænker vi, var [sygdomsforløbet, red.], der gjorde det."*

Sundhedsplejersken italesættes i højere grad end lægen som en fagperson, hvor det er mere legitimt at tale om alternative tilgange til vaccination: *Tilde: "Jeg husker det som om, at min sundhedsplejerske netop nævnte de der smittekæder der, hvis man valgte ikke at få sit barn vaccineret. Men altså, jeg overvejede ikke på noget tidspunkt, at hun [datteren, red.] ikke skulle det [vaccineres, red.]."*

Nogle forældre forbinder også fravalg af vaccination og alternative holdninger hertil med personer, som i højere grad har ressourcerne til at tænke alternativt. Der er på baggrund af diskussionerne i fokusgrupperne ikke tvivl om, at vaccination fortsat er normen hos størstedelen af forældrene.

Også litteraturen understreger, at forældres opfattelse af normer har betydning for deres holdninger til vaccination. Ønsker om ikke at afvige fra den kulturelle norm og opfattelse af, at vaccination er normen findes i flere studier at være relateret til det at vælge vaccination til sit barn (82, 91). Disse fund i litteraturen finder fin genklang i fokusgruppeundersøgelsen blandt de danske forældre.

#### 4.2.1.6 *Alvorlighedsgrænse ved børnevaccination*

Der opstår samtidig med diskussionen af børnevaccinationsprogrammet en diskussion omkring grænsesætning i forhold til vacciner blandt forældrene. Den udbredte holdning blandt de deltagende forældre er, at der er grænser for, hvad man skal vaccinere imod. Som én mor siger: *Nina: "Lige pludselig, om mange år, skal man måske også vaccinere mod psykiske lidelser. Altså, hvor går grænsen? (...) Risikoen er, at vi får dopede børn, der ikke har deres eget immunforsvar."*

Forældrene taler om, at der er grænser for, hvad de ønsker at udsætte deres børn for i forhold til ubehaget ved og kombinationen af for mange vaccinationer. Samtidig mener flere, at man også skal tænke over, hvilket hensyn der tages. *Ellen: "Altså, for hvis skyld er det, at man skal have de vaccinationer? Hvor går grænsen? Fordi noget af det er sundhedsmæssigt godt? (...) Er det for, at folk ikke skal have så mange sygedage med deres børn, eller hvorfor? (...) Det er rigtig fint, at man kan vaccinere mod meget af det, men hvornår skal det stoppe?"*

Flere forældre oplever således, at grænserne for vaccination rykker sig. Særligt når der er tale om mere almindelige sygdomme såsom influenza. Forældrene anser ikke udbuddet af vacciner mod mere almindelige sygdomme som særlig nødvendigt. Altså er der en alvorlighedsgrænse ved vaccination, som nogle mere almindelige sygdomme i forældrenes øje falder uden for.

#### 4.2.1.7 *Opsummering af forældrenes holdninger til børnevaccinationer*

Alt i alt kan fokusgruppeundersøgelsen opsummeres til at indeholde følgende besvarelse af MTV-spørgsmål 1:

Opsummering af fund for MTV- spørgsmål 1: Hvad er danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination?

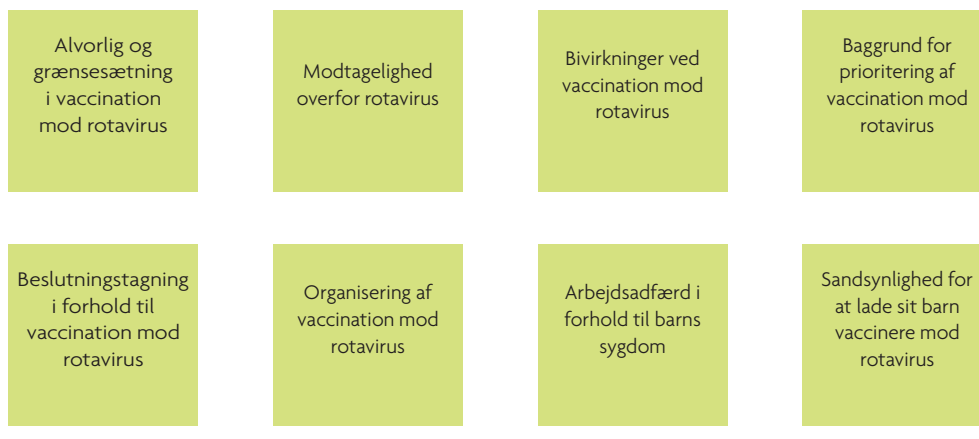
- Der er stor tillid til Sundhedsstyrelsen og sammensætningen af det nuværende børnevaccinationsprogram i forældrenes holdninger til børnevaccination
- Børnevaccination er for størstedelen af forældrene en selvfølgelig adfærd
- Der ligger ikke nødvendigvis en særlig (vel)overvejet aktiv beslutning om at vaccinere bag handlingen at lade sit barn vaccinere
- Der er blandt forældrene en generel forventning om, at Sundhedsstyrelsen/myndighederne træffer den rigtige beslutning på forældrenes børns vegne i forhold til beslutningen om, hvilke sygdomme som er alvorlige nok til at komme med i programmet
- Forældrene oplever, at det primært er alvorlige sygdomme, som børn vaccineres mod (i børnevaccinationsprogrammet)
- Alvorlige sygdomme er i forældrenes beskrivelser fx mæslinger, polio og sygdomme, som i sidste ende er potentielt dødelige og invaliderende
- Mindre alvorlige sygdomme er i forældrenes beskrivelser influenza og skoldkopper
- Bekymringer om bivirkninger fylder ikke særlig meget i forældrenes holdninger
- Forældrene oplever, at der findes meget viden (blandt fagfolk) om vaccination, men flere oplever samtidig frustrationer over, ikke at vide alt som forældre
- Forældrenes kilder til viden om børnevaccination er primært sundhedsprofessionelle (læger, sundhedsplejersker) og internettet
- Vaccination er normen blandt forældrene. Forældre som fravælger vaccination opleves at have alternative holdninger, som går imod denne norm
- Det er holdningen hos flere, at der er behov for grænsesætning i forhold til børnevaccination. Flere forældre oplever, at grænserne flytter sig, og at der derfor skal sættes grænser for, hvor mange og hvilke vaccinationer børn skal have (via børnevaccinationsprogrammet).

#### 4.2.2 MTV-spørgsmål 2: Forældres holdninger til vaccination mod rotavirus

MTV-spørgsmål 2: Hvad er danske forældres holdninger til indførelse af vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram?

Deltagerne var meget ivrige for at tale om vaccination mod rotavirus. Flere vidste ikke, hvad rotavirus var, men efter de fik det uddybet, kom det frem, at mange af forældrene havde erfaringer med akut maveinfektion og diarré hos deres børn. Enkelte havde allerede stiftet bekendtskab med vaccinen. Følgende otte temaer fremkom (se Figur 6).

**Figur 6 Temaer for MTV-spørgsmål 2**



#### 4.2.2.1 Alvorlighed og grænsesætning i vaccination mod rotavirus

Overordnet taler forældrene ikke om rotavirusinfektion som en alvorlig sygdom på linje med nogle af de eksisterende sygdomme, der vaccineres imod i børnevaccinationsprogrammet. Dog varierer forældrenes oplevelse af graden af alvorlighed, og de deler sig groft set i to grupper i forhold hertil.

Nogle er skeptiske over for vaccinen, fordi de endnu ikke har hørt om den. Andre, fx en mor til for tidligt fødte tvillinger havde allerede viden om rotavirusvaccinen. For hende var årsagen til ikke at vælge den, at det ikke var en del af børnevaccinationsprogrammet, og derfor endte hun med ikke at få vaccinen. Sara: "Og så prøvede jeg netop (...) at sige okay, jeg må heller ikke se fare overalt. Og så må vi stole på, at det er der, grænsen går. For jeg kan heller ikke vaccinere mod alt." En anden far til tvillinger fik også vaccinen tilbudt af sin læge. Tom: "(...) hun spurgte, om det var noget, som vi var interesseret i, og vi valgte den fra, fordi vi syntes: Ja, man bliver syg af det, men det er ikke noget, der er mere alvorligt end så meget andet, man kan komme ud for. Der er ikke nogle varige mén, medmindre at man er rigtig uheldig (...) Så vi valgte den fra."

Flere forældre italesætter således, at de ikke opfatter sygdommen som særlig alvorlig. Heriblandt både forældre med og uden erfaringer med sygdommen. Adspurgt om deres umiddelbare tanker om vaccination mod en virus, der forårsager akut maveinfektion hos børn, giver flere forældre en far ret i følgende udsagn: Jens: "Den rammer jo lige præcis grænsen, der hvor jeg tænker, jamen, er det nødvendigt?" For flere af de, som ikke oplever sygdommen så alvorlig, er det i særlig grad skelnen mellem om sygdomme er livstruende eller ej, som er det afgørende for deres opfattelse af nødvendigheden af vaccination.

At grænserne som ovennævnte far nævner rykker sig, oplever flere forældre netop understreges af det faktum, at formålet med den fokusgruppe, de er en del af, er at tale om en vaccination mod en mindre alvorlig og ikke dødelig sygdom. En mor siger: "Vi tænker jo også: "Åh gud, mæslinger! Det er en dødelig sygdom, fordi det er en del af [vaccinationsprogrammet, red.]. Hvis du begynder at have vacciner mod diarré... Det rykker vores opfattelse" Flere ser endvidere ikke nødvendigvis sygdommen alvorlig nok til at være en del af børnevaccinationsprogrammet, og der italesættes en bekymring blandt nogle forældre omkring, at børnevaccinationsprogrammet "udvandes" (Jens), hvis der kommer for mange mindre alvorlige sygdomme med i pakken af vacciner.



Andre synes omvendt, at akut maveinfektion er problematisk og voldsom på trods af, at den ikke er livstruende: *Ellen: "Det kommer an på, hvornår du får den. (...) Hvis man er meget lille, så kan det være rigtig slemt."* En væsentlig faktor hos disse forældre for, om sygdommen opleves problematisk er endvidere, at barnet er så lille. At sygdommen samtidig er ubehagelig for barnet, er noget af det, som vægter i disse forældres beskrivelser. Som én beskriver: *Tilde: "Det er simpelthen forferdeligt at have børn, der er syge. (...) Så hvis der er en eller anden nem måde at forhindre det på, bare noget af det, så synes jeg da, at det kan være rart."* Endvidere har det betydning, at barnet kan få sygdommen flere gange.

Alt i alt er der varierende opfattelser af alvorligheden af rotavirusinfektion blandt de adspurgte danske forældre. Litteraturen er samtidig særligt mangelfuld, hvad angår denne sygdom, og kun få studier havde specifikt fokus på vaccination mod rotavirus (81, 86, 95). Således er mange af resultaterne i den danske fokusgruppeundersøgelse unikke. Studierne i litteraturen indeholdt også forskellige opfattelser af alvorligheden af rotavirusinfektion, hvilket er fund, som understøtter resultaterne af nærværende fokusgruppeundersøgelse.

Flere studier (dog med skoldkopper og influenza som fokus) finder, at forældres modvilje mod vaccination hovedsagligt skyldes, at forældrene anser sygdommene for at være harmløse. Forældre, som omvendt omfatter eksempelvis influenza som en alvorlig sygdom, er mere tilbøjelig til at lade deres børn vaccinere (89-91). Disse fund i litteraturen stemmer fuldt overens med nærværende undersøgelse, hvor nogle ikke opfatter rotavirusinfektion som en sygdom alvorlig nok til, at de vil lade deres børn vaccinere. At opfattelse af alvorlighed har betydning for sundhedsadfærd i øvrigt er endvidere en kendt faktor i flere teoretiske modeller for sundhedsadfærd generelt såsom fx health belief model (96).

Det er et interessant fund, at flere forældre i fokusgruppeundersøgelsen antyder, at grænsen er ved at være nået, når man taler om vaccination mod rotavirus. Hvis alvorlighed af sygdommen samtidig er det primære argument for flere forældre i forhold til at lade deres barn vaccinere, er det vigtigt for beslutningstagere at overveje de etiske implikationer af at indføre en vaccination mod en mindre alvorlig sygdom i børnevaccinationsprogrammet. Når forældrene i nærværende undersøgelse oplever, at sundhedsmyndighederne i øjeblikket prioriterer vacciner mod alvorlige sygdomme i børnevaccinationsprogrammet (jf. afsnit 4.2.1.2), kan det risikeres, at synet på børnevaccinationsprogrammet og dets formål forandrer sig, hvis mindre alvorlige sygdomme (i forældrenes øjne) inkluderes. I sidste ende er risikoen, at tilslutningen til programmet bliver påvirket i en negativ retning.

Nærværende undersøgelse kan selvfølgelig ikke sige noget om, hvor udbredt sådanne opfattelser er, men det fremstår væsentligt at anerkende, at sådanne overvejelser kan gøre sig gældende ud over denne undersøgelses rammer. Derfor bør beslutningstagere holde sig for øje, hvad formålet med det danske børnevaccinationsprogram er og være eksplicite omkring, hvordan kommende vacciner i programmet passer ind i dette formål. Dette for at sikre, at synet på programmet ikke påvirkes i en negativ retning i befolkningen.

#### 4.2.2.2 Modtagelighed over for rotavirus

Flere af de forældre som har erfaringer med akut maveinfektion – uanset holdningen til alvorligheden af sygdommen i øvrigt - oplever det som *"meget smitsomt"*, og det er noget flere har erfaringer med florerer i daginstitutionerne, og som kan smitte både

andre børn, søskende, medarbejdere, forældre og bedsteforældre (som passer det syge barn). Endvidere italesætter flere forældre en tro på, at der muligvis er nogle grupper af børn, der som følge af andre omstændigheder (såsom for tidligt fødte eller lignende) er mere udsatte end andre, når det gælder rotavirusinfektion.

Selvom flere ikke vidste, at virusset eksisterede, så er mange enige om, at *"det lyder som en virus, som man får."* Således opleves sygdommen af flere forældre som værende sandsynlig for barnet at få modsat nogle af de øvrige sygdomme, der vaccineres imod, hvilket for flere forældre taler for vaccination: *Ellen: "Hvor stor risiko er der i forvejen for, at mit barn får en af de her sygdomme, altså får difteri eller stivkrampe? (...) Så denne her [rotavirus] ville jo faktisk være en sygdom, (...) hvor børnene ville blive vaccineret mod en sygdom, som jeg ville være ret sikker på, at den faktisk rammer."* Det er således en væsentlig pointe for disse forældre i forhold til at vælge vaccination, at der rent faktisk er stor risiko for at få sygdommen.

Nogle forældre er skeptiske over for det faktum, at det blot er nogle tilfælde af akut maveinfektion, som forebygges og ikke alle. Flere forældre oplever, at det er uigennemskueligt i hvor høj grad børn beskyttes af vaccinationen, idet det er svært for dem at gennemskue hvor meget akut maveinfektion, der forårsages af den ene type virus frem for den anden.

Således fremstår dækningsgraden ikke klart for forældrene, og det er fremadrettet vigtigt at være opmærksom på, hvordan modtagelighed for rotavirus og dækningsgraden af en given vaccination imod rotavirus kommunikeres ud til den brede befolkning i forbindelse med en evt. implementering i børnevaccinationsprogrammet. Det må antages, at der er forskel på, hvordan forældre og fx læger og producenter forstår modtagelighed og dækningsgrad af vaccination mod rotavirus, og det er derfor vigtigt at sikre, at forældre ikke fejlagtigt tror, at en vaccination mod rotavirus vil beskytte deres barn mod akut maveinfektion i bredere forstand.

#### 4.2.2.3 Bivirkninger ved vaccination mod rotavirus

Overordnet set var der heller ikke vedr. vaccination mod rotavirus specifikt den store diskussion af bivirkninger blandt forældrene. Nogle var dog interesserede i at høre mere om, hvilke erfaringer man havde med vaccinen indtil nu. De fleste konkluderede efterfølgende i tråd med denne far: *Kim: (...) jeg er ikke så bange, hvis [lægerne] siger, at der ikke er en usædvanlig stor forekomst af bivirkninger. Så ville jeg satse på, at mit barn var et af dem, der ikke fik dem."*

For nogle forældre fylder bivirkninger af vaccinationen ikke, fordi de ikke anser sygdommen i sig selv for at være alvorlig. *Trine: "Nej sygdommen i sig selv, synes jeg ikke, er alvorlig, men jeg synes heller ikke, at det at få en vaccination er alvorligt."* Det talte også for hos flere, at vaccinen i sig selv var en svækket udgave af sygdommen, hvorfor flere anser, det som forsvarligt, når sygdommen i deres øjne ikke er alvorlig.

Nogle forældre var dog skeptiske over for det faktum, at der er tale om en ny vaccine: *Mie: "Jeg ikke er så stor fan af nye vaccinationer. Det er igen den der med, at man ikke kender langtidsvirkningerne af den. Det kommer man jo selvfølgelig til, kan man sige."* Enkelte forældre efterspurgte endvidere mere viden om rotavirus og vaccinationens konsekvenser på lang sigt. Dette dog ikke så meget med fokus på selve vaccinen mod rotavirus, men derimod kombinationen af mange vacciner på én gang: *Lone: "Men på den lange bane. Jeg vil godt vide, hvad gør det på den lange bane, at vi vælger at vaccinere"*

*mod så stor en variation af sygdomme? (...) Jeg synes, at det er meget stort at tage stilling til på sådan en lang, lang bane.”*

Det er et interessant fund, at de danske forældre i fokusgruppen ikke er så bekymrede omkring bivirkninger ved vaccination mod rotavirus. Den seneste danske MTV-rapport med fokus på en vaccine til implementering i børnevaccinationsprogrammet (foruden nærværende) handlede om HPV-vaccination. I denne rapport, hvor der også blev gennemført fokusgrupper, var der i højere grad bekymring om bivirkninger hos forældre. Grunden til denne forskel mellem de to undersøgelser kan tænkes at bunde i forskel i opfattelsen af sygdommens alvorlighed, som man ønsker at vaccinere imod. I nærværende undersøgelse er der tale om en sygdom, som opfattes mindre alvorlig, hvorimod der i undersøgelsen af HPV-vaccination var tale om en potentiel livstruende sygdom (livmoderhalskræft). Også i litteraturgennemgangen ses i højere grad en bekymring omkring bivirkninger ved vaccination, end det gør sig gældende i fokusgruppen. Dette skal dog ses i sammenhæng med, at flere af studierne også omfatter sygdomme, som opfattes alvorlige af de adspurgte forældre. Særligt studier omhandlende MFR-vaccination beretter om udbredt bekymring om bivirkninger (80, 88, 97), men også i de kvalitative studier specifikt omhandlende vaccination mod rotavirus rapporteres der i nogen grad bekymringer for bivirkninger (81, 86).

#### **4.2.2.4 Baggrund for prioritering af vaccination mod rotavirus**

Flere forældre stillede ved starten af fokusgrupperne spørgsmål ved, hvilke overvejelser, som ligger bag undersøgelsen og valget af netop rotavirus. Og flere ville også gerne sikre sig, at vaccineproducenter ikke er involveret i udarbejdelsen af undersøgelsen, hvilket moderator forsikrede dem om. Nogle forældre var særligt interesserede i at forstå baggrunden bag overvejelserne om indførelsen af vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccination. Der var flere som påpegede, at det er vigtigt at være opmærksomme på vaccineproducenternes interesser i sådanne vacciner:

*Troels: ”Jeg tror, at Sundhedsstyrelsen bliver massivt bombarderet med materiale fra virksomheder, der gerne vil ind på det danske marked. At der er en kæmpe lobbyisme. (...) Og jeg har også tillid til de mennesker, der sidder i Sundhedsstyrelsen, at de godt kan vurdere, hvad for noget er medicinalvirksomhederne, og hvad for noget tjener faktisk vores samfund.”*

Der var dog en grundlæggende tillid til Sundhedsstyrelsens evne til at forholde sig objektivt og fri af eventuelle økonomiske interesser.

Der har på det seneste været en del fokus i pressen omkring myndigheders brug af eksperter og indbyrdes habilitet, hvorfor det kan spille ind på forældrenes overvejelser om andre interesser i vaccinationstiltag.

#### **4.2.2.5 Beslutningstagning i forhold til vaccination mod rotavirus**

Overvejelserne i temaet beslutningstagning under besvarelse af MTV-spørgsmål 1, går igen i forhold til beslutningstagning vedr. rotavirus. Det er også i forbindelse med rotavirus forældrenes oplevelse, at det er meget svært for forældrene at træffe beslutningen selv.

Flere forældrene mener heller ikke, at det er deres rolle at tage stilling til: *Sara: ”Det skal jeg ikke tage stilling til. Det er der simpelthen nogen, der må være klogere til at tage stilling til, og med rette viden til. (...) Hvis det er Sundhedsstyrelsens pakke, så er den købt for mig. Hvis jeg skal sidde ved min praktiserende læge, og han lige pludselig bliver en købmand, så er jeg utryg.”*

En del af forældrene stoler overordnet set på Sundhedsstyrelsens prioriteringer i forhold til at sætte vaccination mod rotavirus på dagsordenen.

Der kom dog samtidig nogle overordnede diskussioner op omkring hensyn til samfundet og andre mennesker versus hensyn til barnet i snakken mellem forældrene. Netop også i forhold til Sundhedsstyrelsens stillingtagen til vaccination mod rotavirus. Forældrenes egne spørgsmål til, hvad formålet med at overveje at indføre vaccinen er, startede en diskussion om, hvornår vaccination kan retfærdiggøres hos flere af forældrene. Nogle forældre anerkender, at samfundsmæssige overvejelser kan indgå i overvejelserne omkring en ny vaccination, hvorimod andre føler sig provokerede af, at der i deres øjne er tale om en vaccine til gode for samfundet frem for en vaccine til gode for barnet: *Gitte: "Der står jo [i den skriftlige information<sup>6</sup> sendt til forældrene], at man kan fjerne et ubehag, og så står der en lang sætning om reducerede indlæggelsesdage, lægebesøg og fraværsdage, og så syntes jeg, at det virkede som om, at det vejede tungere det argument, at mor og far ikke skal blive hjemme fra arbejde, og så synes jeg, at grænsen er nået."*

Andre mente, at det var urealistisk ikke at tro, at der også var økonomiske hensyn involveret i sådanne beslutninger. Endvidere vægter disse, at smitsomheden og det, at alle er samfundsmæssigt ansvarlige i forhold til, at betale til hinanden ved sygdom er væsentligt at overveje. Flere forældre ser endvidere god samfundsøkonomi i at spare indlæggelser af dehydrerede børn.

Således synes nogle forældre, at økonomiske besparelser er ok at have med i overvejelserne. Og netop fordi der ikke er tale om en dødelig sygdom med rotavirus, ser disse forældre, at økonomiske hensyn i stedet godt kan have sin berettigelse: *Tanja "Jeg synes bare ikke, at det er et problem, at der er en stor økonomisk overvejelse. Fordi vi er et samfund, og vi må ligesom være sammen om det. Og selvfølgelig går Sundhedsstyrelsen op i det økonomiske"*.

Dette provokerer dog enkelte andre forældre, som i stedet mener, at man også har ret til at være syg, og alt ikke skal handle om økonomi. Disse forældre er samtidig af opfattelsen, at det er de sundhedsmæssige overvejelser, som skal komme først – og, at Sundhedsstyrelsen skal have hele spektret af synsvinkler for øje men først og fremmest det sundhedsfaglige.

I litteraturen genfindes disse ovenstående tendenser ikke, men fundet fra undersøgelsen er i sig selv interessant, idet det taler til den mere generelle overvejelse af, hvad formålet er med det danske børnevaccinationsprogram. Ifølge Sundhedsstyrelsen har alvorlighedskriteriet hidtil vejet tungt i inklusionen af vacciner i børnevaccinationsprogrammet (98), og det er i tråd hermed ikke usædvanligt, at flere forældre også vægter dette. Spørgsmålet er dog, hvorvidt dette også vil gøre sig gældende fremadrettet. I hvor høj grad vil både samfundsøkonomiske og sundhedsfaglige overvejelser spille en rolle i prioriteringen af vaccinationer indeholdt i programmet? Sådanne spørgsmål ligger op til, at beslutningstagerne er eksplicite omkring, hvad der er tungen på vægtskålen i tilfælde af indførelse af vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram. Dette er også vigtigt set i forlængelse af fundene og diskussionen af grænsesætning i vaccination mod rotavirus (afsnit 4.2.2.1). Beslutningstagere bør overveje implikationerne ved at inkludere vacciner i børnevaccinationsprogrammet ud fra en samfundsmæssig (økonomisk) begrundelse frem for en sundhedsfaglig begrundelse.

6 Se Bilag 4e for indholdet heraf.

#### 4.2.2.6 Organisering af vaccination mod rotavirus

Forældrene blev adspurgt om, hvordan vaccination mod rotavirus kan placeres i børnevaccinationsprogrammet og specifikt, hvordan de ser indførelse af første vaccinationsrunde ved 5-ugers alderen, hvor barnet allerede skal til undersøgelse hos den praktiserende læge. Alle var enige om, at det var et godt tidspunkt. Endvidere ser størstedelen af forældrene det som oplagt, at vaccinen indføres, således der ikke skal tilføjes nye vaccinationstidspunkter i programmet: *Ellen: "Det ville da være oplagt, hvis man ikke skal til lægen kun for den. Fordi ellers så får man det ikke gjort. Jeg tror, at der ville være større chance for, at jeg fik det gjort, hvis det var en del af noget, hvor jeg allerede kom."* Og en anden far udtrykker: *Rasmus: "Jeg tænker bare, at hvis den stod alene deroppe, så ville flere folk vælge den fra. Hvis den stod sammen med en anden, så tænker flere nok: bare tag det hele, nu hvor vi er her."*

Enkelte forældre stillede endvidere spørgsmål ved, at barnet er meget lille på vaccinationstidspunktet. En mor sagde, at hun ville vælge den fra, hvis den lå ved 5-ugers undersøgelsen: *Karin: "Jeg synes ikke, at man, når man er fem uger gammel, skal have en mild form for skidesyge [potentiel bivirkning ved vaccination, red.], hvis man kan slippe."*

De fleste kvinder får tilbud om at komme til en undersøgelse otte uger hos praktiserende læge efter fødslen for at vurdere normaliseringen af forholdene i fødselsvejen (gynækologisk undersøgelse). Et andet tillægsspørgsmål til forældrene vedr. den organisatoriske del af indførelse af vaccination mod rotavirus var, hvorvidt mødre kunne forestille sig at have deres barn med til denne konsultation og gennemføre vaccinationen. Flere mødre syntes ikke, det var særligt passende. Dels anså de det som praktisk udfordrende at have deres baby med, når de selv skulle undersøges: *Trine: "Det ville jeg måske ikke synes, var så passende, taget i betragtning, at man ligger i en lidt skæv stilling, og hvis ungen pludselig skrider og sådan noget."* Dels følte flere af de adspurgte mødre, at det var "deres tid" hos lægen og ikke barnets. Enkelte sagde endvidere, at de havde glemt den undersøgelse og således ikke vægtede den så højt.

At vaccination mod rotavirus gives oralt betragtes som en helt klar fordel af forældrene. Det, at der ikke er smerte og ubehag forbundet ved distributionen af selve vaccinen har således en positiv virkning på forældrenes holdning til vaccinationen: *Ellen: "Hvis det er noget, som er enkelt, fx. et par dråber eller sådan noget, som når man bliver født, og det ikke betyder noget (...) Er der et eller andet, så man kan sige, at man kan få det og det er smertefri, det påvirker ikke, så er det da glimrende."*

Uanset holdning til vaccination i øvrigt er størstedelen af forældre enige om, at det er positivt, at vaccinationen er oral.

Nogle forældre diskuterede endvidere muligheden for at tilbyde rotavirusvaccinen som en del af et tilbud blot for nogle (særligt udsatte) børnegrupper, frem for at det var et generelt tilbud. Argumentet var blandt disse forældre, at sygdommen i deres opfattelse formentlig rammer nogle børn hårdere end andre: *Lone: "For tidligt fødte børn, de er jo en stor risikogruppe. Eller børn der er født med en eller anden diagnose (...) Der kunne man godt forestille sig, at de kunne få nogle tilbud mere aktivt end os andre"*. Enkelte forældre fremhævede dog, at man i så fald potentielt kunne skabe efterspørgsel fra de øvrige grupper, som ikke fik vaccinen tilbudt.

Alt i alt var det overordnede fund inden for dette tema, at en eventuel ny vaccine i det danske børnevaccinationsprogram ifølge forældrene bedst implementeres inden for de allerede eksisterende organisatoriske rammer.

#### 4.2.2.7 Arbejdsadfærd i forhold til barns sygdom

Størstedelen af forældrene har deres børn i daginstitution. Adspurgt om deres adfærd i forhold til, når deres børn er syge, er der forskellige praksisser hos forældrene afhængigt af deres muligheder. Nogle forældre havde god mulighed for at holde fri, og andre anså det som værende mere problematisk. Afhængigt af en offentlig eller privat overenskomst fremstod sygefraværet pga. barnets sygdom mere eller mindre problematisk i forhold til sine arbejdsmæssige forpligtelser. Forældrene var dog enige om, at det i denne situation var barnet, som kom først. Så måtte det andet ”ordne sig”, og man måtte bruge feriedage (eller i yderste tilfælde melde sig syg).

Alle er dog enige om, at det er en besværlig situation, og nogle oplever sure arbejdsgivere, hvis forældrene holder for mange sygedage på deres barns vegne. *Tilde: ”Men det kan da blive et problem altså... jeg kan da ikke være hjemme fra arbejde i 14 dage med rotavirus. Jeg har da haft en datter hjemme med tyndskid i en hel uge, og det er altså ret anstrengende, for så er det mig den ene dag og faderen den næste dag, og så havde jeg heldigvis en morfar, der kunne komme, men så blev han selv syg, så han kunne så ikke tage dagen efter... (...) jeg har altså ikke har mulighed for at holde en masse fri eller ligge syg med hende derhjemme.”*

Det var forskelligt, hvorvidt forældrene havde mulighed for at trække på bedsteforældre. Nogle havde og andre havde ikke. Dels var nogle bedsteforældre enten geografisk i nærheden til at kunne hjælpe, men også forhold som alder spillede ind. Således var nogle af de adspurgte forældres egne forældre fortsat på arbejdsmarkedet, hvorfor sygepasning fra deres side ikke på samme måde som med pensionerede bedsteforældre var muligt.

Forældrene synes dog overvejende ikke, at det er sygedagene, som skal vægte i overvejelserne om, hvorvidt barnet skal vaccineres imod rotavirus eller ej. Det er først og fremmest overvejelser omkring barnet, som vægtes. Arbejdshensyn er ikke en del af overvejelsen for flere: *Jens: ”Jeg ville aldrig nogensinde vaccinere ud fra den betragtning, at det er fordi, jeg skal kunne komme på arbejde. Aldrig nogensinde.”*

Alt i alt er forældrenes adfærd i forhold til deres børns sygdom forskellig afhængig af, hvilke ressourcer de har mulighed for at mobilisere for at få deres børn passet. Der er således ikke muligt på baggrund af nærværende undersøgelse blandt danske forældre at komme nærmere en vurdering af arbejdstabet for forældrene ved barns sygdom, som ellers kunne have understøttet de anslåede tal i de økonomiske beregninger i nærværende MTV.

#### 4.2.2.8 Sandsynlighed for at lade sit barn vaccinere mod rotavirus

Ved fokusgruppernes afslutning blev forældrene bedt om at forholde sig til sandsynligheden for at vælge at lade deres barn vaccinere mod rotavirus. Både hvis de skulle betale selv, eller hvis den var en del af børnevaccinationsprogrammet.

Forældrene er stort set enige om, at vaccination ikke er interessant, så længe der er tale om egenbetaling (den koster ca. 1.000-1.400 kr. i alt). Samtlige af de forældre, som forholder sig til, hvorvidt de selv ville betale for vaccinationen udtrykker, at de ville takke nej. Endvidere har de, som allerede havde kendskab til vaccinen eksistens indtil videre ikke ønsket den. Det primære argument for at fravælge den ved egenbetalingen er, at sygdommen ikke opfattes som alvorlig nok.

Lidt over halvdelen af forældrene ville sige ja, mens lidt under halvdelen udtrykker, at de ville takke nej eller er i tvivl.

Argumentet for at sige ja er dels, at forældrene stoler på Sundhedsstyrelsens valg og argumenter i forhold til at anse vaccinen vigtig nok til indførelse i vaccinationsprogrammet. Derudover ser flere af disse forældre en fordel i at undgå rotavirusinfektion – både af hensyn til barnet selv men også af hensyn til arbejdstiden for forældrene.

Det primære argument hos de, som ville fravælge vaccinen var deres opfattelse af, at sygdommen ikke er alvorlig nok: *Tom: "Jamen vi har jo valgt den fra, simpelthen fordi, at vi ikke synes, at det er noget, der er alvorligt nok til, at man behøver at vaccinere imod det. [Moderator: og det var også den holdning du ville have, hvis den var gratis?] Ja, det var ikke [pengene]."*

Enkelte af de forældre, som i sidste ende vælger at ville takke nej, synes endvidere at have rykket sig fra deres umiddelbare holdning ved fokusgruppens start. De oplever at være gået fra at være ureflekteret omkring deres holdning til i højere grad at tænke over den: *Gitte: "Jeg tror, at jeg ville takke nej tak. Hvis jeg ikke havde været her i dag, så havde jeg helt sikkert sagt ja, for så havde jeg ikke reflekteret. (...) Men nu ved jeg jo, at det er maveonde."*

Enkelte af de som fravælger vaccinen tror dog samtidig, at deres kæreste (barnets anden forælder) muligvis ikke ville være enige i deres holdning. Den ene (en mand) troede, at hans kæreste i sidste ende ville få det afgørende ord at skulle have sagt. Den anden (en mor) var sikker på, at hendes valg blev det endelige i hendes familie.

Alt i alt er der således delte meninger om, hvorvidt forældrene ville vælge en vaccination mod rotavirus for deres børn. Dette understøttes også delvist i litteraturen. I to kvalitative studier var der en overordnet positiv opfattelse blandt de adspurgte forældre af vaccination mod rotavirus (81, 86). Samtidig var der dog forskelle mellem forældrene i forhold til, hvad de troede, de ville vælge. Adspurgt om at rangere sandsynligheden for, at forældrene ville lade deres barn vaccinere mod rotavirus<sup>7</sup> (gående fra 1 = "helt sikkert ikke lade vaccinere" til 7 = "helt sikkert lade vaccinere"), placerede 29 % sig i kategorierne 1-2, 36 % i kategorierne 3-4, og 35 % i kategorierne 5-7 (81). Således finder både litteratur og fokusgruppeundersøgelsen forskelle på, hvor interesserede forældre er i forhold til at lade deres børn vaccinere imod rotavirus.

Flere ville vælge vaccinationen udelukkende grundet deres tiltro til Sundhedsstyrelsen. Også set i lyset af den grundlæggende tillid hos forældrene samt, at flere ikke opfatter rotavirusinfektion som en alvorlig sygdom, bør Sundhedsstyrelsen inddrage i sine overvejelser omkring en evt. implementering af rotavirusvaccination i børnevaccinationsprogrammet, at det potentielt kan påvirke tilslutningen og tiltroen til Sundhedsstyrelsen som en myndighed/autoritet, som er "skeptisk" på borgernes vegne.

7 Finansieringsmodellen (offentlig eller brugerbetaling) står ikke beskrevet i studiet, som er fra USA.

### 4.2.3 Opsummering af forældres holdninger til vaccination mod rotavirus

Fokusgruppeundersøgelsens resultater kan endvidere opsummeres til at besvare MTV-spørgsmål 2 om holdninger til indførelse af vaccination mod rotavirus i børnevaccinationsprogrammet med følgende konklusioner:

Opsummering af fund for MTV-spørgsmål 2: Hvad er danske forældres holdninger til indførelse af vaccination mod akut maveinfektion i det danske børnevaccinationsprogram?

- Forældrene deler sig i to grupperinger i forhold til deres opfattelse af sygdomsalvorligheden ved rotavirus; dem som oplever sygdommen som alvorlig nok, og derfor relevant at gøre noget ved – og dem, som ikke opfatter sygdommen som særlig alvorlig og ikke alvorlig nok til at implementere en vaccine imod i børnevaccinationsprogrammet
- Der italesættes af nogle en alvorlighedsgrænse, som nås ved vaccination mod rotavirus
- Opfattelsen blandt forældrene er, at der er tale om en meget smitsom sygdom (hvilket taler for vaccination hos flere forældre)
- Flere forældre oplever, at det er uigennemsigtigt i hvor høj grad børn er beskyttet mod akut maveinfektion af vaccinationen, idet de finder det svært at gennemskue hvor megdiarré, der forårsages af den ene type virus frem for den anden
- Bivirkninger ved vaccination mod rotavirus bekymrer overordnet set ikke forældrene – nogle er i højere grad bekymretform konsekvenserne af flere og flere vacciner på én gang
- Forældrene er optagede af vaccineproducenternes interesser i denne vaccine, men har grundlæggende tillid til Sundhedsstyrelsens evne til at forholde sig objektivt og fri af eventuelle økonomiske interesser
- Forældrene oplever, at det er svært at træffe beslutningen selv i forhold til om vaccination mod rotavirus skal indføres i børnevaccinationsprogrammet – flere appellerer til, at det er Sundhedsstyrelsen, som må vurdere, om sygdommen er alvorlig nok til at indføre i børnevaccinationsprogrammet
- Hensigten med børnevaccination, og hvorvidt det er af hensyn til individet eller samfundet, er til diskussion blandt forældrene. Nogle forældre er mere skeptiske over for samfundsøkonomiske hensyn i vaccination end andre
- Organisatorisk er det den overordnede konklusion blandt forældrene, at vaccinen bedst implementeres i de allerede eksisterende strukturer for lægebesøg og børnevaccinationsprogrammet
- Forældrene er positivt stemte over for, at vaccinen gives oralt
- Nogle forældre foreslår, at rotavirusvaccination kan tilbydes nogle (særligt udsatte) børnegrupper frem for at være et generelt tilbud
- Implementering af vaccination i forbindelse med kvindens lægekonsultation (ved 8. uge efter fødsel) opleves ikke tillokkende for størstedelen af mødrene, som enten betragter det som et tidspunkt, hvor de netop kan fokusere på dem selv (frem for barnet), eller et tidspunkt, som nogle nedprioriterer/glemmer.
- Forældrenes selvvurderede sandsynlighed for at takke ja til vaccination er også delt i to; Over halvdelen ville sige ja og lidt under halvdelen ville sige nej til vaccinationen. Det afgørende argument for at fravælge vaccinationen er, at sygdommen ikke opfattes alvorlig nok.



### 4.3 Kapitelsammenfatning

Den inkluderede litteratur i borgerperspektivets systematiske litteraturgennemgang indeholdt ikke undersøgelser af danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination eller mere specifikt holdninger til vaccination mod rotavirus. Derfor blev danske forældres holdninger belyst gennem indsamling af ny empiri i en dansk kontekst (via en fokusgruppeundersøgelse).

Resultaterne af nærværende, danske fokusgruppeundersøgelse er baseret på to kvalitative fokusgruppediskussioner med i alt 18 danske forældre til mindst et barn i aldersgruppen 0-2 år.

Resultaterne fra denne undersøgelse kan helt grundlæggende, pga. det metodiske valg, ikke generaliseres statistisk, hvilket dog heller ikke er hensigten. Styrken i det kvalitative interview ligger derimod i dets nærhed til datakilden og dets mulighed for at komme i dybden med et givent emne. Således er resultaterne specifikke for en gruppe af danske forældre<sup>8</sup>, men samtidig repræsenterer disse mulige holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination i bredere forstand og vaccination mod rotavirus specifikt, som er vigtige for beslutningstagere at holde sig for øje i overvejelserne om evt. indførelse af vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram.

Undersøgelsen viser, at der er en positiv opfattelse af børnevaccination hos de adspurgte forældre. Tilslutningen er dog ikke komplet, idet en enkelt ikke har fulgt programmet til fulde. Forældrene har stor tillid til Sundhedsstyrelsen og sammensætningen af det nuværende børnevaccinationsprogram. Børnevaccination er samtidig en selvfølge for de fleste forældre, som oplever, at der primært vaccineres mod alvorlige sygdomme i børnevaccinationsprogrammet.

Forældrene bekymrer sig ikke i udpræget grad om bivirkninger ved børnevaccination, men anerkender, at der findes meget viden (blandt fagfolk) om vaccination. Det er i højere grad kombinationen af mange vacciner på én gang, som bekymrer nogle af forældrene. Endvidere italesætter flere et behov for grænsesætning. Flere forældre oplever, at grænserne flytter sig, og at der derfor er grænser for, hvor mange og hvilke vaccinationer børn skal have (via børnevaccinationsprogrammet).

Hvad angår forældrenes holdning til indførelse af vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram, deler forældrene sig i to grupperinger. Både i forhold til deres opfattelse af sygdomsalvorligheden ved rotavirusinfektion samt i forhold til deres endelige villighed til at godtage en sådan vaccination på vegne af deres børn. Den ene gruppe er positivt stemt og vil gerne lade deres børn vaccinere. De oplever sygdommen som alvorlig nok, og derfor relevant at gøre noget ved. Den anden gruppe opfatter ikke sygdommen som særlig alvorlig og ser derfor i mindre grad behovet for at implementere vaccination i børnevaccinationsprogrammet. Også her fylder diskussioner omkring grænsesætning i forhold til vaccination (mod rotavirus) meget hos forældrene.

Opfattelsen blandt flere forældre er samtidig, at der er tale om en meget smitsom sygdom, hvilket for nogle taler for vaccination. Dækningsgraden af vaccinen står dog ikke klart for forældrene, og det fremstår derfor vigtigt fra myndighedernes side at sikre, at forældre ikke fejlagtigt tror, at en vaccination mod rotavirus vil beskytte deres barn mod akut maveinfektion i bredere forstand.

Der fremkommer endvidere en diskussion af hensigten med børnevaccination, og hvorvidt det sker af hensyn til individet eller samfundet, er til diskussion blandt foræl-

8 Størstedelen af forældrene i gruppen var yngre førstegangsfødslede med mellem- eller længerevarende uddannelse, hvilket man skal holde sig for øje i tolkningen af resultaterne.

drene. Nogle forældre er mere skeptiske over for samfundsøkonomiske hensyn i vaccination end andre.

Forældrene er positivt stemte over for, at vaccinen gives oralt. Organisatorisk er det den overordnede konklusion blandt forældrene, at vaccinen bedst implementeres i de allerede eksisterende strukturer for lægebesøg og børnevaccinationsprogrammet. Enkelte forældre fremhævede muligheden for udelukkende at tilbyde udvalgte (udsatte) børnegrupper vaccinen frem for at lade det være et generelt tilbud. Implementering af vaccinen i forbindelse med kvindens lægekonsultation (ved 8. uge efter fødsel) opleves ikke tillokkende for størstedelen af mødrene, som betragter det som et tidspunkt, hvor de som kvinder har deres alenetid hos lægen.

Forældrenes adfærd i forhold til deres børns sygdom er forskellig. Nogle tager om nødvendigt feriedage eller får hjælp fra bedsteforældre. Det er dog ikke muligt at komme nærmere en vurdering af arbejdstabet for forældrene ved barns sygdom, som ellers kunne have understøttet de anslåede tal i de økonomiske beregninger i nærværende MTV.

Forældrenes selv vurderede sandsynlighed for at takke ja til vaccination (hvis den var en del af børnevaccinationsprogrammet) er delt i to. Lidt over halvdelen af forældrene ville sige ja, mens lidt under halvdelen udtrykker, at de ville takke nej eller er i tvivl. Ingen af forældrene er interesseret i vaccinen, hvis de selv skal betale for den.

Det afgørende argument for at fravælge vaccinationen er, at sygdommen ikke opfattes alvorlig nok. Forældrene oplever dog, at det er svært at træffe beslutningen selv i forhold til, om vaccination mod rotavirus skal indføres i børnevaccinationsprogrammet – flere appellerer derfor til, at det er myndighederne, som må vurdere, om sygdommen er alvorlig nok til at indføre i børnevaccinationsprogrammet.

Ser man på litteraturen på området, er der begrænset understøttelse af resultaterne af fokusgruppeundersøgelsen (hvorfor disse udelukkende bruges som understøttende og perspektiverende i forhold til den danske empiri). Dette skyldes dog først og fremmest mængden af litteratur og dets karakter. Der er få studier inden for emnet og samtidig passer deres design typisk ikke ind i det såkaldte evidenshieraki. Samtidig er der kun ganske få studier, som har specifik fokus på vaccination mod rotavirus (se vurdering af samlet evidens i Bilag 4e Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet). Det er positivt, at den danske fokusgruppeundersøgelse trods alt opnår resultater, som i flere tilfælde understøttes i den identificerede litteratur.

Overordnet set er det særligt diskussionerne omkring grænsesætning og sygdomsalvorlighed samt formålet med børnevaccination blandt forældrene, som fremstår som væsentlige fund at have for øje i den videre beslutningsproces omkring indførelse af vaccination mod rotavirus. Set i sammenhæng med de øvrige fund i undersøgelsen står det klart, at der kan være etiske implikationer ved at indføre vaccination mod en mindre alvorlig sygdom i børnevaccinationsprogrammet. Hvis forældre ikke oplever sygdommen som alvorlig nok, risikeres det, at synet på børnevaccinationsprogrammet og dets formål ændres i befolkningen. I sidste ende er risikoen, at tilslutningen til programmet bliver påvirket i en negativ retning. Dette skal også ses i forhold til, at argumentet for forældre som ville takke ja til vaccination mod rotavirus til dels er, at de støtter på, at Sundhedsstyrelsens vurdering af, at sygdommen der vaccineres imod, er vigtig (og alvorlig) nok til indførelse i vaccinationsprogrammet. Beslutningstagere bør derfor overveje implikationerne af at inkludere vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet

ud fra en samfundsmæssig begrundet vigtighed frem for en sundhedsfaglig begrundet vigtighed, og ikke mindst være eksplicite omkring, hvilke begrundelser, som er de bærende i en beslutning herom. Ifølge Sundhedsstyrelsen har alvorlighedskriteriet hidtil vejet tungt i inklusionen af vacciner i børnevaccinationsprogrammet. Spørgsmålet er, hvilke hensyn som vil vægte tungt i prioriteringen af vacciner i fremtiden.

## 5 Organisation

Flere andre lande har taget stilling til indførelse af rotavirusvaccination. En mulig indførelse omfatter en række organisatoriske hensyn. For at bidrage til et alsidigt beslutningsgrundlag, der belyser fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus i børnevaccinationsprogrammet belyser dette kapitel følgende to MTV-spørgsmål:

1. Hvilke andre europæiske lande har erfaring med at indføre vaccination mod rotavirus i deres børnevaccinationsprogram, og hvad er de organisatoriske erfaringer herfra?
2. Hvilke organisatoriske muligheder og barrierer er der for at inkludere vaccination mod rotavirus i det nuværende danske børnevaccinationsprogram?

Kapitlet indledes med en beskrivelse af den valgte metodiske tilgang. Herefter følger en gennemgang af hvilke andre lande, som har indført eller planlægger at indføre vaccination mod rotavirus. Eventuelle organisatoriske erfaringer fra specielt lande i Norden vil blive præsenteret. Derefter opstilles fire organisatoriske muligheder for at tilpasse det nuværende danske børnevaccinationsprogram til henholdsvis et 2-dosis og et 3-dosis vaccinationsprogram mod rotavirus. Desuden beskrives en række praktiske forhold, man skal være opmærksom på, fx i forbindelse med ekstra konsultationstid, catch-up program, hvis børnene kommer for sent til en planlagt vaccination, anskaffelse af vaccine og vejledning. Til sidst diskuteres behovet for monitorering af vaccinationerne.

### 5.1 Metode

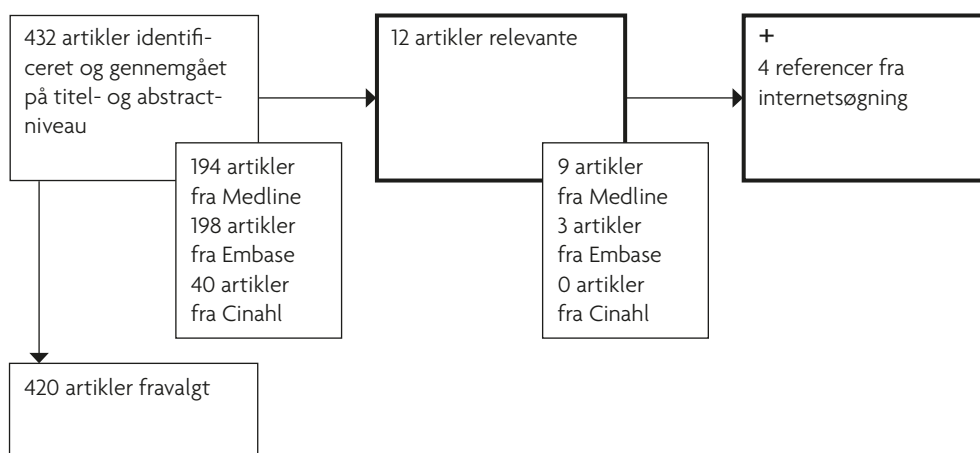
For organisationskapitlet er der foretaget en systematisk litteratursøgning den 22. november 2011, og derudover er der suppleret med oplysninger, som er indhentet fra nøglepersoner (se Bilag 5b for oversigt over spørgsmål og svar).

#### 5.1.1 Litteraturgennemgang

Der blev gennemført en litteratursøgning efter primære og sekundære studier. I alt blev 432 artikler identificeret i tre databaser og gennemgået på titel- og abstractniveau. Formålet med litteraturgennemgangen var at identificere og inddrage den litteratur, som var relevant for besvarelse af MTV-spørgsmålene inden for organisationsperspektivet. I litteratursøgningen blev der søgt efter vaccination og rotavirus fra perioden 2000 til november 2011.

I alt blev 12 artikler udvalgt til læsning, hvilket ses i Flowchart 5.

### Flowchart 5, der illustrerer litteraturudvælgelsesprocessen:



De udvalgte referencer er studier, der beskriver amerikanske retningslinjer/anbefalinger om administration af rotavirusvaccination (99, 100) samt vaccine og vaccineadministration generelt i det amerikanske børnevaccinationsprogram (101, 102). Derudover er der inkluderet en brasiliansk komparativ analyse af forskellige landes retningslinjer om administration af vaccination mod rotavirus (103), en artikel om, hvordan almen praksis i USA kan øge tilslutning til vaccination (104), to studier om post-marketing monitorering (69, 105), to artikler, der diskuterer administrationstidspunkt for vaccination mod rotavirus før uge 6 (106, 107), en artikel om fordele ved oral administration (108) samt en betænkning om formål og udfordringer med vacciner nu og i fremtiden (4).

Udover den systematiske litteratursøgning er der foretaget en internetsøgning ved brug af søgemaskinen Google samt på hjemmesider hos nationale myndigheder. Denne søgning resulterede i fire referencer: en rapport fra Norge (den norske arbejdsgruppes anbefaling om inkludering af rotavirusvaccination (109)), en rapport fra Sverige (en betænkning om formål med vaccination i Sverige (110)), en rapport fra Finland (den finske arbejdsgruppes anbefaling om inkludering af rotavirusvaccination (111) og en artikel fra Eurosurveillance om Finlands introduktion af rotavirusvaccine (112).

Flere detaljer om litteraturgennemgangen kan ses i Bilag 5a.

#### 5.1.2 Indhentning af oplysninger fra nøglepersoner

Litteraturgennemgangen viste sig ikke at være tilstrækkelig til at besvare MTV-spørgsmålene. Som supplement til litteraturgennemgangen er der derfor indhentet oplysninger via e-mail og/eller telefon om muligheder og barrierer for inkludering af vaccinerne i børnevaccinationsprogrammet - både fra aktører i Danmark og i det øvrige Norden. De væsentligste aktører i organiseringen af børnevaccinationsprogrammet er beskrevet i "Bekendtgørelse om gratis vaccination mod visse smitsomme sygdomme m.v." (113). Udover de praktiserende læger omfatter aktørerne Statens Serum Institut, Sundhedsstyrelsen og regionerne. De Praktiserende Lægers Organisation (PLO) er inddraget som repræsentant for de praktiserende lægers faglige og økonomiske interesser. Der er også indhentet ekspertudsagn om erfaringer fra Finland og status på beslutningsprocessen for overvejelser om indførelse af rotavirusvaccination i børnevaccinationsprogrammet i Sverige og Norge.

Nøglepersoner i de relevante organisationer blev kontaktet af forfatteren til organisationskapitlet på e-mail. Hvis der ikke blev svaret, blev der opfulgt med en telefonsamtale, mens der ved andre kun har været email-korrespondance. I nogle tilfælde har de kontaktede henvist til andre relevante nøglepersoner. Dataindsamlingen er foregået i perioden 10. november 2011 til 12. januar 2012 med enkelte opdateringer senest 2. maj 2012. Bilag 5b giver en oversigt over respondenter, samt de stillede spørgsmål og svar.

Endelig har arbejdsgruppen bag denne MTV henvendt sig med specifikke spørgsmål vedrørende de fire organisatoriske tilpasningsmuligheder til det danske børnevaccinationsprogram til begge vaccineproducenter, og begge har afleveret skriftlige besvarelser, resume fremgår af Bilag 5c.

## 5.2 MTV-spørgsmål 1: Europæiske erfaringer

MTV-spørgsmål 1: Hvilke andre europæiske lande har erfaring med at indføre de to vacciner mod rotavirus i deres børnevaccinationsprogram, og hvad er de organisatoriske erfaringer herfra?

WHO har siden 2007 anbefalet inkludering af vaccination mod rotavirus i verdens børnevaccinationsprogrammer (114).

I Europa er der i fire lande, indført enten en 2-dosis og/eller en 3-dosis vaccination (115): Finland (2009), Luxemborg (2007), Belgien (2007) og Østrig (2006), mens der er konkrete planer om at indføre vaccination mod rotavirus i Letland og Moldova. Andre lande har taget stilling og fravalgt, fx Spanien og Frankrig, mens lande som Sverige og Norge overvejer. I Norge har en arbejdsgruppe under Folkehelseinstituttet 1. december 2011 leveret en rapport til Helse- og omsorgsdepartementet med en anbefaling om at inkludere rotavirusvaccination i det norske børnevaccinationsprogram. Arbejdsgruppens indstilling er dog ikke enstemmig (109). Helse- og omsorgsdepartementet har efterfølgende bedt "Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse og omsorgssektoren" vurdere, hvorvidt rotavirusvaccination bør indføres i Norge på deres møde 6. juni 2012 (116). I Norge anbefales vaccinationen administreret i forbindelse med allerede eksisterende besøg i det norske børnevaccinationsprogram, dvs. ved seks uger, tre måneder og fem måneder såfremt et 3-dosis vaccinationsprogram skal implementeres eller ved seks uger og tre måneder, såfremt et 2-dosis vaccinationsprogram skal implementeres. Samtidig gøres der opmærksom på nødvendigheden af tilførsel af ressourcer til de klinikker, der administrerer vaccinationerne, uddannelse og information til forældre samt vigtigheden af en overvågning af sygdomsforekomst, vaccinationsdækning og eventuelle bivirkninger (109).

I Sverige har Socialstyrelsen planer om at påbegynde en medicinsk teknologivurdering af inkluderingen af vaccination mod rotavirus i det svenske børnevaccinationsprogram i 2013 (117).

Uden for Europa, tilbydes én eller begge vacciner i 15 lande i Nord- og Sydamerika, fire lande i Oceanien, fire lande i Mellemøsten samt fire lande i Afrika. Der er ikke indført rotavirusvaccination i Asien (115).

En komplet oversigt over lande med rotavirusvaccination i børnevaccinationsprogrammer er vist i Bilag 5d.

I Norden er det således Finland, der siden 2009 har organisatoriske erfaringer med inkludering af vaccination mod rotavirus i et nationalt børnevaccinationsprogram. Børnevaccinationsprogrammet blev efter en udbudsrunde efterfølgende tilpasset til et 3-dosis vaccinationsprogram, så første dosis kunne administreres samtidig med den første børneundersøgelse, der i Finland var placeret afhængig af familiens behov frem til uge otte (118). Der blev således ikke valgt ekstra besøg, men afstemmelse af barnets første undersøgelse med første dosis rotavirusvaccine, således at den administreres mellem uge seks og otte. Rotavirusvaccinationsprogrammet i Finland bliver evalueret i 2011 og 2012. De foreløbige konklusioner kan endnu ikke offentliggøres, men evalueringen kommer til at centrere sig om sygdomsbyrden ved rotavirus (118).

### 5.3 MTV-spørgsmål 2: Muligheder og barrierer

MTV-spørgsmål 2: Hvilke organisatoriske muligheder og barrierer er der for at inkludere én af de to vacciner i det nuværende setup for børnevaccinationsprogrammet (hos praktiserende læge og inden for samme tidsintervaller) i Danmark?

I MTV-spørgsmål 2 er der udelukkende fokuseret på de to vacciners tilpasningsmuligheder til det nuværende danske børnevaccinationsprogram samt eventuelle barrierer for denne tilpasning. Andre ordninger, som fx en frivillig gratis ordning, vaccination af risikogrupper eller vaccination i regi af andre end de praktiserende læger har ikke været analyseret.

#### 5.3.1 Overvejelser omkring tidsramme for administration af vaccinedoser

Vaccination mod rotavirus har kun forebyggende effekt, hvis tidspunkterne for vaccination kommer før det tidspunkt, hvor rotavirus normalt indtræder i Danmark. Et dansk studie fra 2007 konkluderer, at incidensen for hospitalsindlæggelser pga. RVGE blandt børn under fem år begynder at stige markant fra 5-måneders alderen og toppe ved hhv. syv og 12 måneder (23). Et nyt prospektivt dansk studie fra 2011, fortrinsvist foretaget i almen praksis, konkluderer, at gennemsnitsalderen for RVGE er 15,2 måneder (19).

Administrationstidspunkterne for både 2-dosis og 3-dosis vaccinerne foregår før disse peak-tidspunkter i Danmark. Som beskrevet i afsnit 2.6. om vacciner mod rotavirus, består Rotarix vaccinationsprogrammet af to doser, hvor den første kan gives fra barnets 6. leveuge (1,5 måneder). Begge doser skal helst være givet inden barnets 16. leveuge (fire måneder), og allersenest før barnets 24. leveuge (seks måneder). Intervallet mellem de to doser skal være mindst fire uger (en måned) (119). RotaTeq-vaccinationsprogrammet består af tre doser, hvor den første kan gives fra barnets 6. leveuge og ikke senere end barnets 12. leveuge (tre måneder). 3. dosis må ikke gives efter 32 ugers alderen. Intervallet mellem doserne skal også for RotaTeq være mindst fire uger (en måned) (43).

Som omtalt i kapitel 2 Om rotavirus har der været mistanke om øget forekomst af tarminvagination efter vaccination med den tidligere vaccine Rotashield. Fra post-marketing analyser af Rotashield blev den øgede risiko for tarminvagination vurderet til ét ekstra tilfælde for hver 10.000 vaccinedoser. Samtidig så det ud til, at især børn over tre måneder stod for en uforholdsmæssig høj andel af tarminvagnations-tilfældene (80 %). Selvom der i afsnit 3.2.3 om bivirkninger ikke påvises en tilsvarende aldersspecifik sammenhæng for de nuværende to vacciner, er der lidt usikkerhed om, hvorvidt der er en let øget risiko for tarminvagination blandt de vaccinerede efter særligt 1. dosis. Hvis

der er en risiko for tarminvagination, så er den mindre end ét tilfælde pr. 65.000 vaccinationer. Derfor har der været fokus på, om det generelt er en fordel at påbegynde rotavirus vaccination før den periode, hvor der naturligt indtræder risiko for tarminvagination hos børn (kaldet ”baseline tarminvagination”) (106, 107, 120-122).

Den naturlige forekomst for tarminvagination er som beskrevet i afsnit 2.6 undersøgt, og det blev konkluderet, at incidensen i Danmark er lavest de første tre måneder, hvorefter incidensen er stigende frem til syv måneder og herefter gradvist faldende frem til 12-måneders alderen (38). Denne aldersperiode svarer nogenlunde til studier på europæisk plan (incidens størst fra 3-9 måneder) og globalt (4-7 måneder) (121).

De enkelte doser i både 2- og 3-dosis vaccinerne kan jf. afsnit 3.2.3 om interaktioner gives sammen med de øvrige vacciner i børnevaccinationsprogrammet på nuværende tidspunkt. For at kunne tilpasse vaccinationerne så organisatorisk enkelt som muligt, skal de samtidig også kunne administreres sammen med de allerede eksisterende konsultationer i det nuværende børnevaccinationsprogram (se afsnit 2.7 for oversigt over vaccinationer og børneundersøgelser i Danmark). Der er i forvejen undersøgelser og/eller vaccination i barnets første halve leveår, når børnene er fem uger, tre måneder og fem måneder. Derudover eksisterer der en overenskomsttale mellem regionerne og de praktiserende læger om, at mødre tilbydes en såkaldt post-partum undersøgelse 8-9 uger efter fødslen (ydelse 8140) (123).

Samles de beskrevne tidsintervaller og kontakter ser tidsrammen ud som i Figur 7.

**Figur 7 Tidsramme for inkludering af vaccine mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram**

Barnets levealder	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
Børnevaccinationsprogrammet i DK					1							2									3						
Post-partum undersøgelse																											
RVGE i Danmark																											
Baseline tarminvagination i DK																											
2-dosis program																											
1. dosis																											
2. dosis																											
Leverandør anbefaler																											
3-dosis program																											
1. dosis																											
2. dosis																											
3. dosis																											
Leverandør anbefaler																											

Såfremt vaccination mod rotavirus ønskes indført i det danske børnevaccinationsprogram, skal vaccinerne i EU-udbud (124), fordi Statens Serum Institut som offentlig myndighed skal følge EU's annoncerings- og udbudsregler ved tildeling af offentlige kontrakter over ca. 1 million kr. Formålet med et EU-udbud er at sikre en fair tildeling af offentlige kontrakter, hvor alle kvalificerede leverandører får en chance for at byde og sikre at Statens Serum Institut kan opnå en lavere indkøbspris for de offentlige midler. Det tilbud, der er økonomisk mest fordelagtigt vinder udbuddet. For at præmisserne



for et EU-udbud kan være til stede, skal der planlægges en eventuel organisatorisk tilpasning ud fra begge vacciner, så der er reel konkurrence mellem de to producenter.

2-dosis vaccinen har en tilpasningsfordel i det danske børnevaccinationsprogram, fordi vaccinen udelukkende kræver to konsultationer hos praktiserende læge frem for de tre konsultationer, som 3-dosis vaccinen kræver.

### 5.3.2 Fire organisatoriske muligheder

I det følgende præsenteres fire organisatoriske muligheder for tilpasning af rotavirusvaccination i det danske børnevaccinationsprogram, hvor fordele og ulemper vil blive belyst. De fire organisatoriske tilpasningsmuligheder er i oversigtsform præsenteret i Figur 8.

**Figur 8 Oversigt over foreslåede organisatoriske tilpasningsmuligheder**

Mulighed 1:	At bibeholde nuværende vaccinationsprogram
2 dosis vaccine	Dosis 1: 3 måneder
	Dosis 2: 5 måneder
Mulighed 2:	At flytte den nuværende 5-ugers børneundersøgelse til 6. uge
Begge programmer	Dosis 1: Uge 6
	Dosis 2: 3 måneder
	Evt. dosis 3: 5 måneder
Mulighed 3:	At tillade off-label brug af rotavirusvacciner ved 5 ugers børneundersøgelse
Begge programmer	Dosis 1: Uge 5
	Dosis 2: 3 måneder
	Evt. dosis 3: 5 måneder
Mulighed 4:	At begynde rotavirusvaccine ved moderens 8-9 ugers post-partum undersøgelse
Begge programmer	Dosis 1: Uge 8 eller 9
	Dosis 2: 3 måneder
	Evt. dosis 3: 5 måneder

Dansk Pædiatrisk Selskab har siden 2010 anbefalet, at alle raske spædbørn i Danmark tilbydes rotavirusvaccination. Såfremt vaccinationen skal integreres i børnevaccinationsprogrammet er selskabets holdning, at der skal tages hensyn til, at ændringen ikke kommer til at påvirke effektiviteten, sikkerheden og den generelle tilslutning til børnevaccinationsprogrammet (125).

Generelt mener PLO (Praktiserende Lægers Organisation) og Danske Regioner, at der bør tages hensyn til at lave så få ændringer i timingen af de allerede eksisterende konsultationer i børnevaccinationsprogrammet som muligt, men er ikke afvisende for mulighederne (126, 127).

PLO opfatter generelt den aktuelle rotavirusvaccination som mindre vigtig i forhold til de øvrige vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet, og gør overordnet opmærksom på, at det er vigtigt med sammenhæng i hele børnevaccinationsprogrammet. Det fremhæves endvidere, at introduktion af rotavirusvaccination vil betyde et øget tidsforbrug for lægen, der skal forhandles på plads i overenskomsten (127).

Danske Regioner tager forbehold for et eventuelt DUT-krav (Det Udvidede Totalbalanceprincip) (126), dvs. der tages forbehold for krav om justering af det statslige bloktilskud til regionerne, svarende til de udgiftsmæssige konsekvenser, som ændringerne i børnevaccinationsprogrammet vil få for regionerne. Det er DUT, der sikrer

regionerne de nødvendige midler, når der ændres i love vedtaget af Folketinget eller i bekendtgørelse og cirkulærer fastsat af de enkelte ministerier.

*Mulighed 1: At bibeholde nuværende vaccinationsprogram, hvor to doser administreres ved henholdsvis tre og fem måneder*

Mulighed 1 vil kræve færrest tilpasninger af indkaldelsespraksis hos de praktiserende læger, men samtidig vil det kun medføre en fuldstændig gennemførelse af 2-dosis vaccinationsprogrammet mod rotavirus, mens der kommer til at mangle en dosis i 3-dosis vaccinationsprogrammet.

2-dosis vaccinationsprogrammet foreslås tilpasset det danske børnevaccinationsprogram ved netop tre og fem måneder af producenten for 2-dosis vaccinen (128). 3-dosis vaccinationsprogrammets beskyttelsesniveau er baseret på gennemførelse af alle tre doser, og effektiviteten af vaccinen kan dermed ikke garanteres (129). Præmisserne for et EU-udbud er i denne mulighed ikke til stede ved mulighed 1, hvorfor mulighed 1 kun er relevant, hvis et 2-dosis program vinder et EU-udbud og efterfølgende skal implementeres.

Som beskrevet i afsnit 3.2.2.2 om effekt på sundhed under rutineforhold (effectiveness) har få studier fokuseret på effekt på ift. hospitalisering og RVGE episoder ved delvis gennemførelse af rotavirus vaccinationsprogrammet (62, 130). Staat et. al. anfører en effekt over for hospitalisering for RVGE på 73-74 % for én dosis af 3-dosis vaccinationsprogrammet. Martínón-Torres et. al. finder, at én dosis af 3-dosis vaccinationsprogrammet at beskytte 85 % mod en RVGE episode.

PLO opfatter mulighed 1 som bedst, eftersom der ikke forekommer ændringer i det nuværende børnevaccinationsprogram. Mulighed 1 støttes endvidere af PLO's erfaring med, at forældrene ofte er bekymrede for at vaccinere de helt små babyer (127). Danske Regioner peger også på hensynet til tilslutningsgraden og omkostninger i almen praksis (126).

*Mulighed 2: At flytte den nuværende 5-ugers børneundersøgelse til 6. uge, dvs. administration af dosis 1 ved 6. uge, dosis 2 ved tre måneder og evt. dosis 3 ved fem måneder*

Mulighed 2 kan begrundes med organisatorisk placering af en konsultation på det tidligst godkendte administrationstidspunkt for første dosis i rotavirusvaccinationsprogrammerne. Disse vil således blive påbegyndt før 3-måneders alderen, hvor der naturligt begynder at indtræde tarminvagination hos børnene. Samtidig udskydes første børneundersøgelse mindst muligt, så gennemførelse af en tidlig undersøgelse sker uden at skabe ekstra kontakter i børnevaccinationsprogrammet.

I Norge vil mulighed 2 svare til den implementeringsmodel, der anbefales uanset valg af vaccinaleverandør, da den første børneundersøgelse i forvejen er placeret i barnets 6. leveuge (109).

Umiddelbart vurderer Sundhedsstyrelsen, at det ikke vil være hensigtsmæssigt at rykke den første børneundersøgelse til et senere tidspunkt. 5-ugers undersøgelsen er den før-

ste rutinemæssige undersøgelse af alle spædbørn, og er derfor af stor betydning i forhold til tidlig opsporing af eventuelle uerkendte medfødte tilstande eller sygdomme. Nyfødte bliver i dag kun undersøgt tidligere end fem uger af en læge på indikation (131). Derudover vurderer Sundhedsstyrelsen, at det vil være besværligt at ændre en allerede velfungerende eksisterende praksis hos de praktiserende læger, ligesom der er bekymringer for, hvad en flytning af første børneundersøgelse vil betyde for tilslutningen til hele børnevaccinationsprogrammet (132).

Omvendt er det ikke usædvanligt, at konsultationerne i børnevaccinationsprogrammet hos de praktiserende læger er forsinkede mere end en uge. Der er ikke fundet opgørelser over forsinkelser ved 5-ugers børneundersøgelsen. I den nyeste publicerede statistik for forsinkelse af DI-TE-KI-POL/HIB vaccination, der gives forholdsvist tidligt i børnevaccinationsprogrammet med første dosis ved 3 måneder og anden dosis ved 5 måneder, blev 25 % af både første og anden dosis givet med mere end en måneds forsinkelse (133).

PLO har ingen bemærkninger til en eventuel flytning til uge 6, hvis Sundhedsstyrelsen anbefaler det (127).

Mulighed 2 vil kræve en mindre tilpasning af eksisterende indkaldelsespraksis for 5-ugers undersøgelsen hos de praktiserende læger.

*Mulighed 3: Off-label brug af rotavirusvaccine ved 5-ugers undersøgelsen, dvs. administration af dosis 1 ved 5. uge, dosis 2 ved 3 måneder og evt. dosis 3 ved 5 måneder.*

Off-label brug af rotavirusvaccine betyder administration af vaccinerne uden for de på nuværende tidspunkt godkendte tidsintervaller.

I mulighed 3 placeres første dosis rotavirusvaccine på samme tidspunkt som den allerede implementerede første børneundersøgelse i det eksisterende børnevaccinationsprogram. Hermed fastholdes den tidlige sporing af uerkendte medfødte lidelser ligesom man undgår en ændring i et allerede velfungerende program. Samtidig vil rotavirusvaccinationen blive påbegyndt før 3-måneders alderen, hvor der naturligt begynder at indtræde tarminvagination hos børnene

Selvom der ingen medicinsk årsag er til, at første dosis skal administreres fra uge 6, så er første dosis for begge vacciner fastsat til 6 uger på baggrund af data fra kliniske fase III studier (47, 134), hvilket betyder, at man har sine konklusioner fra studier, hvor der deltager mange patienter, typisk flere tusind fordelt på flere lande. Dette sker for at kunne bekræfte og dokumentere resultaterne fra tidligere studier og skal sikre, at resultaterne er rigtige og ikke skyldes tilfældigheder. Samtidig er der også mulighed for at afsløre bivirkninger af mere sjælden karakter.

Litteraturgennemgangen og henvendelse til producenterne har ikke resulteret i fund af kliniske fase III studier for vaccinerne, hvor administration af første dosis foregår tidligere end uge 6. Der foreligger således ikke overbevisende evidens for hverken effekt eller sikkerhed ved tidligere vaccination. Tilsvarende er der ikke fundet international erfaring med implementering af off-label brug af rotavirusvaccine i stor skala i de nationale børnevaccinationsprogrammer.

Producenten af 2-dosis vaccinen vil ikke tage ansvar for eventuelle bivirkninger ved off-label brug og henviser til, at 2-dosis vaccination begyndende ved 5-ugers alderen ligger uden for indikation (128).

Producenten af 3-dosis vaccinen angiver, at langt størstedelen af de kliniske data for 3-dosis vaccinationen er genereret ved 6-12 ugers alderen for første dosis, men begrænsede data sandsynliggør, at første dosering ned til fire ugers alderen er veltolereret (135).

PLO mener, at løsningen er god, hvis det ikke udsætter børnene for reduceret effekt eller forøget risiko (127).

*Mulighed 4: Påbegynde vaccination mod rotavirus ved moderens post-partum undersøgelse, dvs. administration af dosis 1 ved 8-9 uger, dosis 2 ved tre måneder og evt. dosis 3 ved fem måneder.*

Mulighed 4 vil medføre en ekstra kontakt i børnevaccinationsprogrammet i forhold til i dag. Ændringen kan begrundes med organisatorisk at placere den "ekstra" konsultation, hvor moderen i forvejen tilbydes en undersøgelse hos egen læge, så hverken praktiserende læge eller forældre belastes af flere konsultationer (konsultationerne vil dog som senere beskrevet blive lidt længere). Samtidig vil rotavirusvaccinationen blive påbegyndt før 3-måneders alderen, hvor der naturligt begynder at indtræde tarminvagination hos børnene. Dosis 1 i mulighed 4 svarer for begge rotavirusvacciner til administrationstidspunktet for første dosis i de fleste andre landes børnevaccinationsprogrammer (jf. Bilag 5a).

Der eksisterer på nuværende tidspunkt en overenskomstaftale (profylakseaftalen) mellem regionerne og de praktiserende læger om, at mødre tilbydes en post-partum undersøgelse 8-9 uger efter fødslen, hvor formålet bl.a. er at undersøge for fysiske og mentale eftervirkninger af fødslen (ydelse 8140) (123). Er der steder i Danmark, hvor post-partum undersøgelsen er svær at få tilslutning til, kan en samtidig vaccinationskonsultation af et spædbarn være et forsøg på at øge denne tilslutning. MTV-projektgruppen gør dog opmærksom på, at det godt kan være udfordrende at gennemføre en gynækologisk undersøgelse med et spædbarn i samme lokale.

Producenten af 3-dosis vaccinen anbefaler, at første dosis af deres 3-dosis program administreres her samtidig med post-partum undersøgelsen (135).

Påbegyndelse af et 3-dosis vaccinationsprogram efter ca. to måneder har været praktiseret i Finland siden 2009, dog adskilt fra moderens post-partum undersøgelse.

Forældrenes holdning til at medbringe deres nyfødte til post-partum konsultationen er undersøgt, og fra fokusgruppeinterviewene i MTV's kapitel 4 om borgerperspektivet konkluderes, at forældrene foretrækker ikke at inkludere børnevaccination i en undersøgelse reserveret til moderen. Samtidig har forældrene stor tiltro til Sundhedsstyrelsens anbefalinger.

Mulighed 4 vil kræve en tilføjelse af en kontakt i børnevaccinationsprogrammet. Derudover vil det kræve en tilpasning af indkaldelsespraksis hos de praktiserende læger,

der skal påminde forældre om at tage spædbarnet med til moderens konsultation. PLO er ikke afvisende, selvom holdningen er, at det vil være den dyreste løsning (127).

### 5.3.3 Catch-up program og tilpasningsprogram

Ved en eventuel indførelse af rotavirusvaccination i børnevaccinationsprogrammet er et catch-up program en betegnelse for et program, hvor man i en periode påbegynder vaccination mod rotavirus for børn, som er ældre end den anbefalede alder for første dosis. Dette kan dels være begrundet i det enkelte barns beskyttelse af vaccinationen, men også i hurtigere at kunne opnå flokimmunitet i befolkningen.

Som tidligere beskrevet skal de enkelte vaccinedoser for begge vacciner gives inden for en relativ snæver tidsperiode (første dosis skal gives mellem uge 6 og 12, og sidste dosis gives inden uge 24-26 med minimum 4 ugers interval mellem hver dosis).

Mulighederne for at gennemføre et catch-up program er vanskelige, men lettest hvis et 2-dosis vaccinationsprogram skal implementeres frem for et 3-dosis vaccinationsprogram og ved et tidligt administrationstidspunkt for første dosis vaccine mod rotavirus i børnevaccinationsprogrammet, hvor mulighed 2 eller 3 implementeres (henholdsvis første dosis ved 6 uger og 5 uger).

Derudover er det som beskrevet i 5.3.2 under mulighed 2 ikke unormalt, at børn "miser" en planlagt vaccination eller påbegynder et vaccinationsprogram for sent. Et tilpasningsprogram er en systematisk overvejelse om, hvorvidt disse børn skal vaccineres mod rotavirus og i givet fald hvordan.

I Belgien og Australien, hvor der er indført rotavirusvaccination, anbefaler sundhedsmyndighederne ikke et tilpasningsprogram (136, 137). I den norske anbefaling af inklusion af rotavirusvaccination anbefales heller ikke et tilpasningsprogram (109). I USA er det i høj grad en lægelig vurdering, hvorvidt et tilpasningsprogram er muligt såfremt minimums- og maksimumsalder samt tidsintervaller skal overholdes (138).

I Danmark vil der således være et behov for en stillingtagen til, hvad der skal anbefales i forhold til både et catch-up og et tilpasningsprogram. Tidsmæssigt er mulighederne for at få administreret alle doser og indhente eventuelle forsinkede rotavirusvaccinationer begrænsede i forhold til, hvad de praktiserende læger er vant til med de andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet. Der vil være behov for grundig vejledning til de praktiserende læger og eventuelt et systematisk påmindelsessystem til at sikre, at tidsintervallerne for administration af vaccinen overholdes.

## 5.4 Ressourcer

Fælles for de nævnte mulige tilpasninger af rotavirusvaccination til det danske børnevaccinationsprogram er, at administration af alle doser vil blive lagt oveni en eksisterende konsultation. I det følgende er der estimeret, hvor meget ekstra tid den praktiserende læge skal bruge på konsultationer, hvis vaccination mod rotavirus inkluderes i det danske børnevaccinationsprogram. Der er ikke indregnet ekstra ressourcer til et eventuelt catch-up program eller ressourcer til eventuelle indkaldelser og opfølgning på udeblivelser. Det kan diskuteres, om der er behov for en eventuel særlig indsats, fx i form af implementering af et stramt påmindelsessystem til forældrene. Tilsvarende er der heller ikke inkluderet ekstra ressourcer til indberetning af eventuelle bivirkninger ved vaccination mod rotavirus.

Alle vaccinationer kræver, at der er en læge til rådighed, under hvis ansvar vaccinationen foretages. Dette uanset om vaccinationen foretages af lægen selv eller af andet sundhedspersonale, fx en sygeplejerske i klinikken. Endelig må det forventes, at der skal afsættes ekstra tid i konsultationen til information og spørgsmål om rotavirusvaccination.

Projektgruppen bag denne MTV skønner, at det gennemsnitligt er nødvendigt med fem minutters ekstra tid til konsultationen ved første dosis (pga. ekstra information til forældrene), mens de efterfølgende konsultationer antages gennemsnitligt at tage tre minutter ekstra. Ved et 2-dosis vaccinationsprogram mod rotavirus skal en praktiserende læge således gennemsnitligt afsætte fire minutters ekstra tid i 36 konsultationer pr. år (65.000 børn pr. fødselskohorte/3.600 praktiserende læger i Danmark x 2 doser), dvs. i alt 144 minutter. Ved et 3-dosis vaccinationsprogram mod rotavirus skal en praktiserende læge gennemsnitligt afsætte 3,67 minutter ekstra tid i 54 konsultationer pr. år (65.000 børn pr. fødselskohorte/3.600 praktiserende læger i Danmark x 3 doser), dvs. i alt 198 minutter.

Som det vil blive beskrevet i økonomikapitlet skønnes et 2-dosis vaccinationsprogram at medføre i alt ca. 8.000 færre konsultationer hos praktiserende læger i Danmark som følge af en reduktion i forekomsten af rotavirus, mens et 3-dosis vaccinationsprogram skønnes at betyde ca. 8.500 færre konsultationer.

Projektgruppen bag denne MTV skønner derfor ikke, at den beregnede ekstra tid i konsultationerne samt de afledte sparede konsultationer vil udgøre et stort flaskehalsproblem over tid for de praktiserende læger. I Danmark er der på nuværende tidspunkt knap 3.600 praktiserende læger, der leverer ca. 19 mio. konsultationer i dagtimerne årligt (139). Hvis en konsultation skønnes at tage 15 minutter, så skal en praktiserende læge årligt forvente maksimalt at skulle finde plads til gennemsnitligt 13 ekstra konsultationer til vaccineadministration og at få 2,5 færre konsultationer årligt som følge af en reduktion i forekomsten af rotavirus. Dvs. en gennemsnitlig praktiserende læge skal forvente at skulle finde tid til netto ca. ti ekstra konsultationer årligt i forhold til nuværende praksis, hvis vaccination mod rotavirus indføres i Danmark.

Da der er tale om et gennemsnitsestimat, skal man være opmærksom på, at praktiserende læger beliggende i områder med mange børn i målgruppen eller med stor lægemangel kan være særligt belastet, og eventuelt har behov for ekstra ressourcer.

#### 5.4.1 Vejledning

Information og rådgivning om rotavirus og vaccinationerne skønnes at kunne foregå ved at udvide de allerede eksisterende pjecer om børnevaccinationsprogrammet og hjemmesider med en beskrivelse af vaccinationens formål, virkning, sikkerhed samt vigtigheden af at overholde administrationstidspunkterne. Rotavirusvaccination kan annonceres i nyhedsmedierne, fagblade og i nyhedsbreve (132).

Som beskrevet kapitel 4 Borgerperspektivet har forældrene et specifikt behov for information om alvorligheden af rotavirus og information om, i hvor høj grad børnene efter vaccination vil være beskyttet mod akut maveinfektion generelt.

Der vil være et særligt behov for uddannelse af personale hos praktiserende læge i forhold til formål med vaccination, effekt og sikkerhed. Derudover skal de praktiserende læger være informerede om tidsintervallerne for administration af rotavirusdoserne,

hvor der er meget lidt plads til at få vaccineret de børn, der kommer for sent i gang eller misser en vaccinationsdosis.

Fordi rotavirusvaccinen er den eneste vaccine i det danske børnevaccinationsprogram, der foregår oralt, kan det være nødvendigt med et ekstra fokus på denne administrationsform i udarbejdelse af vejledningen. For det første, fordi vaccinen under ingen omstændigheder må foregå via injektion (119, 129), og for det andet, fordi man i Danmark skal have lagt sig fast på anbefalinger for eventuel readministration af dosis i samme konsultation, hvis barnet savler, gylper, kaster op, spytter vaccinen ud eller på anden måde ikke får hele vaccinedosis i sig. Selvom der ikke er evidens for, at vaccinerne kan overdoseres (119, 129), anbefaler Folkehelseinstituttet i Norge at give én ny vaccinedosis ved samme konsultation uanset vaccine, samt at flere end to doser ikke gives i samme konsultation (140). I en amerikansk retningslinje for 2-dosis vaccinationsprogrammet anbefaler man ikke at give flere vaccinedoser i samme konsultation, men at afvente 4-ugers intervallerne (34). Vejledningen kan også indeholde anbefaling af, om den orale rotavirusvaccine bør gives inden en evt. injektion af andre vacciner i samme konsultation af hensyn til udfordringen ved at få barnet til at sluge en vaccinevæske som følge af gråd efter stik med kanyle.

#### **5.4.2 Opfølgning efter eventuel ændring af børnevaccinationsprogrammet**

WHO anbefaler, at lande der implementerer vaccination mod rotavirus også indfører monitorering af vaccinationen (141). Monitoreringen kan indeholde overvågning af vaccinationstilslutning, forekomst, cirkulerende genotyper af rotavirus og intensiveret monitorering af sikkerheden ved rotavirusvaccination (med særlig fokus på tarminvagination).

Som omtalt i afsnit 2.4 om forekomst af rotavirus og kontakter til sundhedsvæsenet kender man ikke den præcise sygdomsbyrde af rotavirus i Danmark, fordi virusdiagnostik ikke rutinemæssig udføres som følge af akut gastroenteritis. Hvis ikke der ikke samtidig indføres en monitorering af antallet af sygdomstilfælde med rotavirus, kan man ikke vide, om vaccinationerne har effekt på den danske befolkning. En mere aktiv monitorering på sygehusene kan eventuelt indføres ved at de danske børneafdelinger i en periode gennemfører hurtigtestning for rotavirus i afføringsprøver i patientmålgruppen, som beskrevet i WHO's generiske protokol, der er en vejledning i procedurer og datakilder til at overvåge rotavirus (142).

Forekomsten af de forskellige rotavirus genotyper varierer fra år til år og på tværs af lande i Europa (12). Forskelligartethed i genotyper må også forventes i Danmark. Fx blev der i 2005 i Danmark fundet mere end 20 forskellige G-P kombinationer, hvoraf 52 % var af de mest almindelige typer (143). WHO anbefaler derfor, at 10 % af rotaviruspositive prøver pr. måned undersøges med henblik på bestemmelse af genotype (142). Virologisk afdeling, Statens Serum Institut, har i flere år deltaget i et Europæisk netværk, EuroRotanet, der er delvist finansieret af WHO. Netværket har til formål at overvåge forekomsten af rotavirusgenotyper over tid i Europa. Laboratoriefunktionen for typning og overvågning af rotavirus er altså allerede etableret i Danmark.

Overvågningen af vaccinationstilslutningen til rotavirusvaccination kan fortsat gøres i regi af Statens Serum Institut (144). De praktiserende læger vil fortsat være ansvarlige for indberetning af alle eventuelle bivirkninger ved vaccinerne, der anmeldes til Lægemiddelstyrelsen. En intensiveret monitorering af bivirkninger, herunder særligt tarminvagination anbefales internationalt (34, 105, 121, 138) med henblik på at få en forståelse for vaccinationens bivirkninger i den danske befolkning. Dette er i overens-

stemmelse med, hvad der gøres i Finland (112) og hvad der anbefales i Norge (109). Dette vil bl.a. kræve opdaterede undersøgelser af niveauet for baseline tarminvagination for at vurdere en eventuel forøget risiko samt verifikation af bivirkningsdiagnoser (105).

#### 5.4.3 Anskaffelse og logistik

Såfremt det besluttes at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram, skal vaccinerne i EU-udbud, hvilket skønnes at tage omkring fire måneder fra Statens Serum Institut påbegynder deres udbudsarbejde (124). I Finland er der efter en udbudsrunde opnået en væsentlig lavere anskaffelsespris på vaccinerne (112).

Uanset hvilket vaccinationsprogram, der eventuelt vælges, skønnes vaccinationernes anskaffelse, transport og opbevaring at kunne foretages problemfrit af Statens Serum Institut. Efter udbudsrunderen er færdig skal der forventes yderligere 2-3 måneder før vaccinerne er tilgængelige hos de praktiserende læger. Leverandørerne skal have tid til produktion af vaccinerne og efterfølgende skal vaccinerne til Statens Serum Institut, frigives og sendes videre ud til de praktiserende læger (124).

Det årlige behov for doser estimeres ud fra den forventede tilslutning og frafald under programmet. Desuden skal der forventes et lille spild i størrelsesorden 5-10 % (124).

#### 5.4.4 Eventuelle opgaver forud for en organisatorisk tilpasning

I det følgende præsenteres en oversigt med eksempler på nogle af de opgaver, som skal udføres, hvis det besluttes at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram. Der kan være andre opgaver, men dette er et forsøg på at liste de mest oplagte.

- Statens Serum Institut: Forberedelse og gennemførelse af udbud samt anskaffelse af vacciner. Et EU-udbud vil forventeligt tage fire måneder, og derudover skal der bruges ca. tre måneders produktions- og distributionstid før vaccinen vil være klar til brug hos de praktiserende læger. Når det årlige behov for antal doser skal fastlægges, skal der tages højde for en spildprocent på 5-10 %
- Sundhedsstyrelsen: Lovforberedelse og ændring i Bekendtgørelse nr. 1171 af 7. december 2005 om gratis vaccination mod visse smitsomme sygdomme mv.
- Sundhedsstyrelsen: Information til sundhedsvæsenet om vaccinationens formål, virkning og sikkerhed, i særlig grad information til praktiserende læger, der også bør omfatte information om mulighederne for at indhente eventuelle forsinkede vacciner og information om administration af oral vaccine. Derudover informationsmateriale til befolkningen, herunder især forældre, som har behov for information om alvorligheden af rotavirus samt i hvor høj grad børnene efter vaccination vil være beskyttet mod akut maveinfektion generelt
- PLO og Danske Regioner (Løn og Takstnævnet): Unik kode for rotavirusvaccine skal indføres, som angives i forbindelse med lægens afregning til Sygesikringen.

### 5.5 Kapitelsammenfatning

I organisationskapitlet er det undersøgt, hvilke andre lande der har erfaring med at indføre vaccination mod rotavirus i deres børnevaccinationsprogram. Derudover er der beskrevet fire organisatoriske muligheder og eventuelle barrierer for at inkludere vaccination mod rotavirus i det nuværende danske børnevaccinationsprogram.



Det konkluderes, at 2-dosis vaccinationsprogrammet alt andet lige har en klar tilpasningsfordel, da programmet kræver tilpasning af en dosis mindre end end et 3-dosis program. Der skal planlægges implementering af begge vaccinationsprogrammer, da rotavirusvaccination skal i EU-udbud.

I Norge og Finland er og har tilpasningen været relativ let, da de eksisterende børnevaccinationsprogrammer har konsultationer, der i forvejen passer ind i den godkendte administrationsperiode for vaccinerne.

Vi har undersøgt fire tilpasningsmuligheder for rotavirusvaccination i det danske børnevaccinationsprogram:

- Mulighed 1: At bibeholde nuværende vaccinationsprogram, hvor to doser administreres ved henholdsvis tre og fem måneder. Denne mulighed er den mest enkle tilpasning, men i praksis kun relevant, hvis et 2-dosis program implementeres
- Mulighed 2: At flytte den nuværende 5-ugers børneundersøgelse til 6. uge, dvs. administration af dosis 1 ved 6. uge, dosis 2 ved tre måneder og evt. dosis 3 ved fem måneder. Mulighed 2 vil svare til den praksis, man anbefaler indført i Norge. Det er ikke usædvanligt, at konsultationerne i børnevaccinationsprogrammet alligevel er forsinkede i mere end en uge. Mulighed 2 vil principielt indebære en uges forsinkelse i den eneste systematiske lægefaglige undersøgelse af spædbørn, vi på nuværende tidspunkt har i Danmark. Det kan give bekymring for, hvilke konsekvenser en flytning af tidspunktet vil have for den generelle vaccinationstilslutning
- Mulighed 3: Off-label brug af rotavirusvaccine ved 5-ugers undersøgelsen, dvs. administration af 1. dosis ved 5. uge, 2. dosis ved tre måneder og evt. 3. dosis ved fem måneder. Ved mulighed 3 undgår man at flytte eller tilføje konsultationer i børnevaccinationsprogrammet. Påbegyndelse af rotavirus vaccination før 6. uge er dog ikke understøttet af kliniske fase III studier og derved uden for indikation
- Mulighed 4: Påbegynde rotavirusvaccination ved moderens post-partum undersøgelse, dvs. administration af dosis 1 ved 8-9 uger, dosis 2 ved tre måneder og evt. dosis 3 ved fem måneder. At administrere dosis 1 ved to måneder er i overensstemmelse med de fleste internationale vaccinationsprogrammer mod rotavirus.

Mulighed 4 vil medføre én ekstra konsultation i selve børnevaccinationsprogrammet, hvilket kan give bekymring for tilslutningen til hele børnevaccinationsprogrammet. Forældrene vil følge Sundhedsstyrelsens anbefalinger, men mener, at post-partum undersøgelsen ikke bør blandes sammen med en børnevaccination.

At gennemføre et catch-up program og et tilpasningsprogram er vanskeligt. Det er lettest at gennemføre, hvis et 2-dosis frem for et 3-dosis vaccinationsprogram implementeres, og ved et tidligt administrationstidspunkt for første dosis vaccine mod rotavirus i børnevaccinationsprogrammet, dvs. hvis mulighed 2 eller 3 eventuelt skal implementeres (henholdsvis første dosis ved 6 uger og 5 uger).

En gennemsnitlig praktiserende læge skal maksimalt forvente at skulle finde tid til ca. ti ekstra konsultationer om året i forhold til nuværende praksis, hvis vaccination mod rotavirus indføres i Danmark. PLO er ikke afvisende over for mulighederne, men opfatter rotavirusvaccination som mindre vigtig. Danske Regioner tager forbehold for et eventuelt DUT-krav.

En eventuel introduktion af rotavirusvaccination bør følges op af vejledning til forældre, der skønnes at kunne foregå på sædvanlig vis som en kombination af massemedier

og specifik rettet information. Derudover vil der være behov for uddannelse af personale hos de praktiserende læger med fokus på administrering af vaccinen, dens effekt og sikkerhed samt vigtigheden af at overholde de relativt snævre tidsintervaller. Desuden skal der tages stilling til om et evt. catch-up program skal anbefales, hvilket ikke er tilfældet i flere lande.

Endelig bør opfølgning på rotavirusvaccination være på plads før en eventuel introduktion. Monitoreringen kan håndteres af Statens Serum Institut og anbefales specifikt for rotavirusvaccinen at indeholde overvågning af vaccinationstilslutning, forekomst, cirkulerende genotyper af rotavirus og intensiveret monitorering af sikkerheden ved rotavirusvaccination (med særlig fokus på tarminvagination).

## 6 Økonomi

For at belyse fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram er der gennemført en sundhedsøkonomisk analyse. Analysen søger at besvare følgende MTV-spørgsmål:

1. Hvad er vaccineres cost-effectiveness forhold i hhv. et sundhedsvæsen- og samfundsmæssigt perspektiv (inklusiv produktionstab pga. sygefravær)?
2. Hvilke driftsøkonomiske konsekvenser har indførelsen af vaccination mod rotavirus?

Det første spørgsmål besvares ved en sundhedsøkonomisk evaluering, hvor forholdet mellem omkostninger og effekt ved vaccination beregnes. Analysen giver således information om, hvor store omkostningerne er ved at investere i denne type sundhedsprogram i forhold til effektens størrelse. Konkret beregnes omkostningerne pr. kvalitetsjusterede leveår, som børn under fem år opnår ved at blive tilbudt vaccination. Beregninger foretages både fra et forholdsvist snævert sundhedssektorperspektiv og fra et mere bredt samfundsperspektiv, som medtager den økonomiske værdi af, at forældre i mindre grad må blive hjemme fra arbejde for at passe deres syge børn.

Det andet spørgsmål belyses ved at gennemføre en forholdsvis snæver kasseøkonomisk analyse (analyse af konsekvenserne for forskellige offentlige kasser i modsætning til en samfundsøkonomisk analyse) af de årlige udgifter for sundhedssektoren ved indførelse af vaccination. Analysen giver således information om de budgetmæssige konsekvenser.

I dette kapitel anvendes samme definition af rotavirus og vacciner mod virus som i teknologikapitlet og baggrundskapitlet. Bemærk også, at kapitlet baseres på oplysningerne om rotavirus' epidemiologi og effekten af vaccination, som fremgår af kapitel 2 og 3.

Økonomi kapitlet starter med et metodeafsnit, som dels introducerer litteraturgennemgangen og dels indeholder en grundig beskrivelse af en model, der er udarbejdet til at beregne cost-effectiveness\*. Herefter præsenteres cost-effectiveness analysen ud fra hhv. et sundheds- og samfundsperspektiv. Derefter præsenteres resultaterne af en følsomhedsanalyse, og der laves en analyse af de driftøkonomiske konsekvenser. Slutteligt følger en kapitelsammenfatning.

### 6.1 Metode

#### 6.1.1 Litteraturgennemgang

For at belyse det økonomiske aspekt af indførelse af en vaccination mod rotavirus er der foretaget en systematisk litteratursøgning efter sekundær litteratur, jf. den anvendte metode i Bilag 2. Søgningen viste, at Kunnskapssenteret i Norge har udarbejdet en MTV af vaccination mod rotavirus, som medtager cost-utility\* analyser frem til 2009 og som er baseret på en hensigtsmæssig søgestrategi. Derfor er det valgt at tage udgangspunkt i denne. Der er efterfølgende foretaget en litteratursøgning efter primære studier publiceret i 2009-2011.

Ved sortering af artiklerne er der ledt efter studier, som kunne danne grundlag for beregning af cost-utility analyser og driftsøkonomiske\* analyser.

Studier blev udvalgt til den økonomiske vurdering på baggrund af gennemgang af søgeresultaternes titler og abstracts samt ved kvalitetsvurdering af artiklerne. De artikler, som indeholder oplysninger om ressourceforbrug og priser på ressourcer, er kommet i betragtning.

### 6.1.2 Model til beregning af cost-effectiveness

Til at beskrive den samlede effekt af vaccination mod rotavirus på børnenes helbred samt omkostninger ved vaccination og den evt. efterfølgende behandling over tid er der udarbejdet en model for den forventede udvikling i de første fem leveår for en børnekoorte. Konkret er der udarbejdet en model, som med udgangspunkt i estimater for den helbredsrelaterede livskvalitet ved infektion med rotavirus, kan beregne effekten af vaccination i form af antal vundne kvalitetsjusterede leveår (QALY\*), som indgår i cost-utility analyser.

Ved udformning af modellen er der taget udgangspunkt i en tilsvarende model, som er udarbejdet af Kunnskapssenteret (2009) i Norge i forbindelse med en MTV af vaccination mod rotavirus (145). Kunnskapssenteret har stillet deres model (baseret på TreeAge Data) til rådighed og har hjulpet med yderligere information om modellen.

For at sikre en præcis beskrivelse af omkostning og effekt ved vaccination i Danmark, er det for alle parametre i analysen undersøgt, om der findes danske data. Tilsvarende er der indsamlet danske priser for alle ressourcer, som indgår i analysen.

Modellen er illustreret i Figur 9. Modellen gør det muligt at følge en årgang af børn, som passerer gennem forskellige tilstande af sygdom og behandling over en given periode. Som vist kan børn være i tre helbredstilstande eller stadier (vist med cirkler) i modellen: De kan være vaccineret mod rotavirus, de kan være ikke-vaccineret eller de kan være immune pga. tidligere rotavirusinfektion.

I modellen antages, at børnene kan skifte stadie hver 3. måned (kaldet cykluslængden). I løbet af en sådan cyklus eller periode kan et barn således enten forblive i samme stadie eller gå over i et andet stadie. De mulige overgange til andre stadier er vist med pile. De runde pile viser således muligheden for, at et barn forbliver i samme stadie.

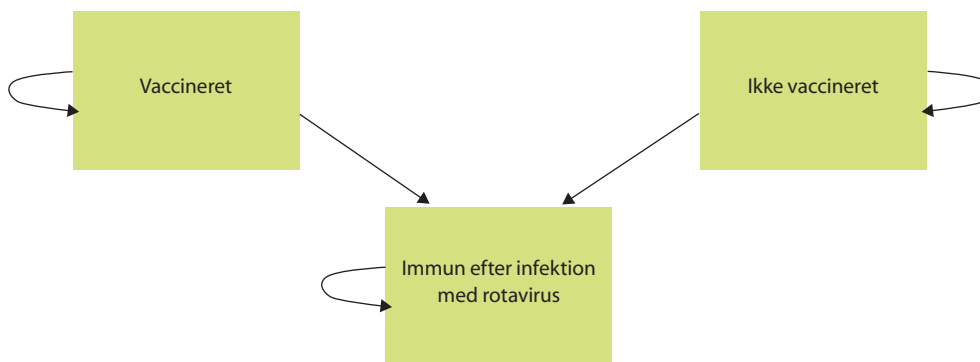
Alle børn i modellen starter i stadiet vaccineret eller ikke-vaccineret. Børnene bevæger sig herefter over tid videre til tilstanden ”immun efter infektion med rotavirus” afhængigt af de epidemiologiske data for risikoen for infektion mv. og data for effekten af vaccination, som lægges til grund for beregningerne. Stadiet immun er en afsluttende tilstand, som børnene forbliver i resten af de tilbageværende cyklusser.

Idet varigheden af en virusinfektion med rotavirus er betydeligt kortere end de tre måneder, som cyklus varer i modellen, er omkostninger og helbredsgevinster lagt ind i modellen ved overgangene mellem stadierne og ikke i de enkelte stadier.

Bemærk at modellen ikke medtager tilstanden ”død pga. rotavirusinfektion”, som var med i den norske model fra Kunnskapssenteret (2009) (145). Det skyldes, som beskrevet i kapitel 3 Teknologi, at vaccination ikke vurderes at påvirke risikoen for at dø pga. rotavirusinfektion. Risikoen for at dø pga. infektion har således ikke betydning for beslutningen om at vaccinere, og derfor er denne tilstand ikke med i modellen. Af samme grund er det valgt kun at se på de første fem leveår og ikke hele den forventede levetid for en fødselskoorte. Endelig skal det påpeges, at beregningerne med den danske model ikke medtager estimater for variationen i de enkelte parametre eller deres

fordeling. Dette blev foretaget i de norske beregninger for at få et skøn for usikkerheden i resultaterne. I praksis kendes variationen og dermed usikkerheden i parametrene ikke (bortset fra effekten af vaccinerne) og må baseres på gæt. I beregningen med den danske model er det i stedet valgt at undersøge usikkerheden i resultaterne ved at foretage en række følsomhedsanalyser.

**Figur 9 Illustration af stadier i modellen**



De sorte pile viser de mulige overgange til andre stadier. De runde pile viser muligheden for at blive i samme stadie.

### 6.1.3 Parameterværdier anvendt i modellen

I de efterfølgende tabeller er vist de data og parameterværdier, som anvendes i den danske model. Idet modellen baseres på en tilsvarende norsk model, er også parameterværdierne fra de norske beregninger vist i tabellerne. Der er også kort redegjort for grundlaget for værdierne.

#### 6.1.3.1 Effekt af vaccination mod rotavirus

Effekten af vaccination mod rotavirus fremgår af Tabel 6. Tallene viser effekt et år efter vaccination. Tallene er baseret på det beskrevne Cochranereview i kapitel 3 Teknologi (51). Det fremgår også af tabellen, at effektestimaterne kun afviger lidt fra estimaterne i den norske MTV-rapport, som var baseret på en række randomiserede studier af Vesikari et al. (56, 66, 146). Bemærk at estimatet for effekt af Rotarix på antallet af sygehusindlæggelser er hentet fra Vesikari 2007 (55), der jf. kapitel 3 Teknologi er fundet mere relevant for danske forhold.

I kapitel 3 Teknologi blev det også påvist, at studier af effekt af vaccination under rutineforhold (dvs. studier af effectiveness) har fundet en lidt lavere effekt på antallet af indlæggelser pga. rotavirusinfektion. Effectiveness studier har den fordel, at de kan medtage betydningen af, at ikke alle børn får de nødvendige vacciner i praksis. Ulempen ved studierne er, at andre forhold end vaccination kan påvirke resultatet, fx hvis man sammenligner udviklingen i et land over tid. Derfor er det valgt at undersøge betydningen af et lavere skøn for effekten af vaccination på antallet af indlæggelser i følsomhedsanalysen.

**Tabel 6 Effekt af vaccination (RR = 1 – vaccineeffekt)**

	<b>Effekt af vaccination i dansk model (RR)</b>	<b>Kilde til parameter i dansk model</b>	<b>Effekt af vaccination i norsk model (RR)</b>
Rotarix:			
Alle rotavirusinfektioner	0,30	Soares-Weiser et al. (2012) (51)	0,22
Lægekonsultationer	0,08	Soares-Weiser et al. (2012) (51)	0,10
Sygehusindlæggelser	0,02	Vesikari et al. (2007) (55)	0,04
RotaTeq:			
Alle infektioner	0,27	Soares-Weiser et al. (2012) (51)	0,26
Lægekonsultationer	0,07	Soares-Weiser et al. (2012) (51)	0,14
Sygehusindlæggelser	0,04	Soares-Weiser et al. (2012) (51)	0,04

### 6.1.3.2 Epidemiologiske data

Antallet af børn under fem år som indlægges med gastroenteritis pga. rotavirusinfektion (RVGE) er for nylig undersøgt af Fischer et al. (2011) på baggrund af opgørelser på 16 af 19 børneafdelinger på danske sygehuse, jf. Tabel 7. I artiklen estimeres det årlige antal indlæggelser pga. akut gastroenteritis til 3.100, hvoraf 1.210 beregnes til at skyldes rotavirusinfektion (17).

Det skal bemærkes, at opgørelsen (17) i princippet medtager alle børn, der er indlagt pga. rotavirusinfektion, dvs. også børn der har fået infektionen under en tidligere indlæggelse på sygehus (såkaldte nosokomielle infektioner).

Vedr. incidensen af besøg ved praktiserende læge og episoder med behandling af børn i eget hjem er der ikke fundet brugbare danske undersøgelser. I rapporten ”Børns sundhed i Danmark” af Nielsen et al. (1998), findes forskellige opgørelser af sygdomme hos børn under et år (147). Det fremgår bl.a., at 46 % af børnene i alderen 10-12 måneder har haft en lidt alvorlig, men forbigående sygdom, herunder diarré i flere dage. Det fremgår også, at 4,3 % af 325 1-2-årige samt 4,0 % af 429 3-5-årige havde mavetarminfektion eller ondt i maven i løbet af en 14 dages periode. Det er imidlertid ikke muligt at afgøre, hvor mange af disse som skyldes rotavirusinfektion.

I stedet er resultater fra en undersøgelse af Soriano-Gabarro et al. (2006) anvendt, til at estimere incidensen af besøg ved egen læge og behandling i eget hjem (5). I undersøgelsen estimeres byrden af sygdom pga. rotavirus. Antallet af børn, som behandles ved egen læge, er skønnet på basis af studier af rotavirusinfektioner i Chile, Finland og Canada til otte gange antallet af indlæggelser. Tilsvarende er antallet af børn, der behandles hjemme, skønnet til fire gange antallet af behandlede ved praktiserende læge. Der er således ikke tale om helt præcise tal, men skøn baseret på typiske resultater fra andre lande.

**Tabel 7 Årlig incidens af indlæggelse, lægebesøg og behandling af børn under fem år i eget hjem pga. rotavirusinfektion**

	<b>Incidens i dansk model</b>	<b>Kilde til parameter i dansk model</b>	<b>Incidens i norsk model</b>
Sygehusindlæggelser pr. år	1 210	Fischer et al. (2011) (17)	906
Besøg ved praktiserende læge	9 680 (8 gange antal indlæggelser)	Soriano-Gabarro et al. (2006) (5)	7 248
Behandling i eget hjem	38 720 (4 gange antal besøg ved praktiserende læge)	Soriano-Gabarro et al. (2006) (5)	28 992
Død pga. rotavirusinfektion	Ikke medregnet		0,5-3,0 pr. 1 000 000 børn

Ifølge Danmarks Statistik var antallet af børn under fem år pr. 1. januar 2009 i alt 327.000 børn. Med udgangspunkt heri kan incidensen pr. år af indlagte børn under fem år beregnes til 0,0037. Tilsvarende kan incidensen af besøg ved praktiserende læge og børn behandlet i eget hjem beregnes til 0,0296 og 0,118.

#### 6.1.3.3 Kohorten

Som nævnt skønnes antallet af børn under fem år til i alt 327.000 børn. Der er ved beregning af sandsynligheder for de enkelte tilstande taget udgangspunkt heri. Tilsvarende regnes med en årlig kohorte på 65.400 børn (327.000/5).

#### 6.1.3.4 Dækningsgrad

Dækningsgraden ved vaccination mod rotavirusinfektion antages at være 90 % (svarende til dækningsgrad ved andre vaccinationer). Dækningsgraden kan i den opstillede model ikke have effekt på cost-effectiveness forholdet, men vil have betydning for de årlige udgifter til vaccination. Derfor undersøges i analysen af driftsudgifter, hvor stor effekt der vil være på udgifterne ved 80 % dækningsgrad.

#### 6.1.3.5 Overgangssandsynligheder

Baseret på de epidemiologiske data beskrevet i Tabel 7 kan sandsynligheden for, at en person går fra en tilstand til en anden, dvs. overgangssandsynligheden, beregnes. Disse sandsynligheder er vist som pilene i illustrationen af modellen i Figur 9.

I Tabel 8 herunder vises de kumulerede overgangssandsynligheder for en 5-års periode. Ved vaccination med Rotarix og RotaTeq er det antaget, at overgangssandsynlighederne ændres svarende til de beskrevne effekter i Tabel 6, dvs. at overgangssandsynlighederne er lig med sandsynligheden uden vaccination multipliceret med effekten.

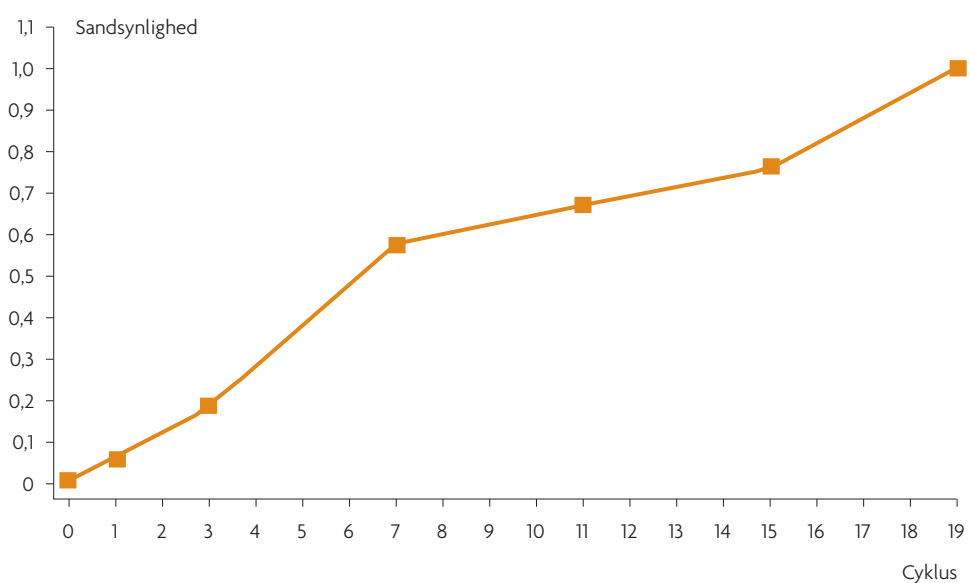
Bemærk, at sandsynligheden for tilstanden ”asymptomatisk” er defineret som 1 minus sandsynligheden for behandling i enten eget hjem eller behandling ved egen læge (idet indlagte også har været behandlet hjemme). Med andre ord antages det, at alle børn får en rotavirusinfektion i løbet af de første fem leveår, men at en andel vil være asymptomatiske og uden livskvalitetstab.

**Tabel 8 Kumulerede overgangssandsynligheder (over fem år) i model til beregning af cost-effectiveness**

	Overgangssandsynlighed i dansk model	Overgangssandsynlighed i norsk model
<b>Ingen vaccine</b>		
Asymptomatisk	0,260	0,40
Behandling i eget hjem	0,592	0,48
Behandling ved praktiserende læge	0,148	0,12
Behandling med indlæggelse	0,019	0,015
<b>Rotarix</b>		
Asymptomatisk	0,810	0,88
Behandling i eget hjem	0,178	0,11
Behandling ved praktiserende læge	0,012	0,012
Behandling med indlæggelse	0,0004	0,0006
<b>RotaTeq</b>		
Asymptomatisk	0,830	0,860
Behandling i eget hjem	0,160	0,120
Behandling ved praktiserende læge	0,010	0,016
Behandling med indlæggelse	0,0007	0,0006

Baseret på norske data fra Flem et al. (2009) for aldersfordelingen for indlagte børn antages det desuden, at sandsynligheden for indlæggelse og infektion generelt varierer med alderen, som vist i Figur 10 (148). Bemærk, at figuren viser sandsynligheden i den enkelte cyklus, dvs. hver periode på tre måneder, som modellen er opdelt i, jf. afsnit 6.1.2.

**Figur 10 Kummulativ sandsynlighed for rotavirusinfektion for børn under 5 år uden vaccination, baseret på Flem et al. (2009) (148)**





### 6.1.3.6 Omkostninger

Tabel 9 herunder viser de priser, som anvendes i beregningerne, samt kilde til de enkelte priser. Desuden vises de tilsvarende priser i den norske MTV-rapport fra Kunnskabssentret (2009) (145).

**Tabel 9 De anvendte priser i modellen**

	<b>Pris i dansk model (kr., prisniveau 2011)</b>	<b>Kilde til parameter i dansk model</b>	<b>Pris i norsk model (NOK, prisniveau 2009)</b>
Direkte omkostninger			
Betaling til praktiserende læge for ekstra børneundersøgelse	185 kr.	Oplyst af Danske Regioner, november 2011	264 NOK.
Yderligere betaling til praktiserende læge for vaccination (i forbindelse med børneundersøgelse)	42 kr.	Oplyst af Danske Regioner, november 2011	57 NOK pr. vaccination
Rotarix	354,00 kr. pr. dosis. (2 doser)	Lægemiddelstyrelsen	551 NOK (Apotekernes udsalgspriser, AUP) ved 20 % prisreduktion
RotaTeq	312,90 kr. pr. dosis. (3 doser)	Lægemiddelstyrelsen	551 NOK (AUP) ved 20 % prisreduktion
DRG*-takst pr. indlæggelse	10 700 kr.	Vægtet gennemsnit af DRG-takst ved 'Gastroenteritis infectiosa, pat. 0-17 år' og DRG-takst ved 'Andre ernærings- og stofskiftesygdomme'	21.198 NOK (DRG 184A, Øsofagitt, gastroenterit og diverse, 0-17 år).
Indirekte omkostninger			
Sygefravær ved død	Ikke medtaget		24 dage + 3,8 dage
Sygefravær ved indlæggelse	4 dage	Hoffmann et al. (2011)	3,8 dage
Sygefravær ved besøg ved praktiserende læge	4 dage	Hoffmann et al. (2011)	3,8 dage
Sygefravær ved behandling i eget hjem	2,5 dage	Antaget	2,5 dage
Produktionstab pr. dag	1 109 kr.	Årlig lønindtægt 2009, Danmarks Statistik	1 090 NOK

I det følgende redegøres kort for grundlaget for de enkelte priser i Tabel 9.

#### *Vaccination ved praktiserende læge*

Priserne for at få en vaccination ved praktiserende læge er oplyst af Danske Regioner, og afhænger af, om det gøres som en del af en eksisterende lægeundersøgelse, eller om det kræver, at barnet får et ekstra besøg ved lægen. I de økonomiske analyser antages, at vaccinationerne gives i forbindelse med de i forvejen planlagte børneundersøgelser, mens effekten af et ekstra lægebesøg undersøges i følsomhedsanalyser.

### Medicinpriser

De anvendte medicinpriser i Tabel 9 svarer til apotekernes indkøbspriser (AIP) og er fundet på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside<sup>9</sup>. Moms og apoteksavancer er således ikke medregnet.

Som det er påpeget i nogle cost-effectiveness analyser af vaccination mod rotavirus, kan der forventes en prisreduktion, hvis der i fællesskab indkøbes vacciner til en hel befolkning. Størrelsen heraf kendes ikke, og sådanne prisaftaler for Danmark og andre lande må ikke offentliggøres. I den norske MTV-rapport er det derfor valgt at regne med en prisreduktion på 20 %. I denne rapport udregnes cost-utility analysen uden rabat, mens effekter af hhv. 25 % og 50 % prisreduktion undersøges i følsomhedsanalyser.

### Indlæggelse

Ved fastsættelse af omkostningerne ved indlæggelse af børn med RVGE tages udgangspunkt i en opgørelse fra børneafdelingen på Hvidovre Hospital. Afdelingen oplyste i november 2011 i forbindelse med udformning af denne MTV-rapport, at hovedparten af børn indlagt med gastroenteritis får diagnosekoderne DA080 (rotavirus enteritis), DA084 (viral tarminfektion uden specifikation) og DA099 (diarré og gastroenteritis af infektiøs oprindelse). I alt 633 børn fik således disse i løbet af 2011. Det vurderes, at 60 % af patienterne med disse diagnoser skyldes rotavirus. Typisk vil der ikke være registreret procedurer for behandlingen af disse patienter. Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse oplyser, at DRG-taksten for disse patienter er 9.439 kr. (svarende til DRG-gruppen 645 'Gastroenteritis infectiosa, patienter 0-17 år').

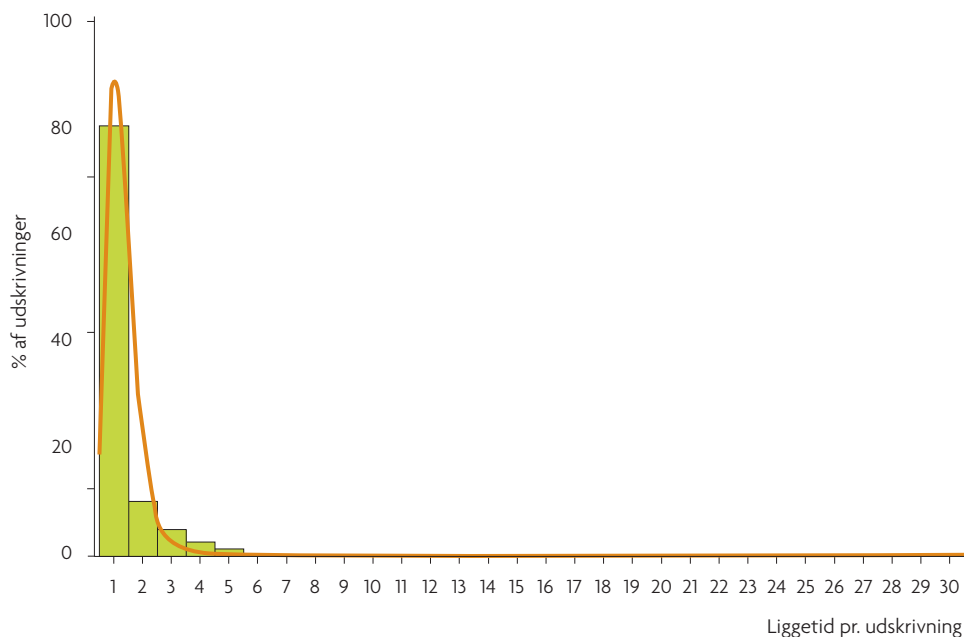
Børneafdelingen på Hvidovre Hospital oplyser endvidere, at man har indført praksis med at give børnene intravenøst drop med væske ved behov. Dette betyder, at børnene får A-diagnosen DE869A (dehydration). Opgørelse for januar 2011 til og med medio november 2011 viste, at i alt 56 børn havde fået denne diagnose. Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse oplyser, at den tilhørende DRG-takst for disse patienter er 23.684 kr. (DRG-gruppen 1.016 'Andre ernærings- og stofskiftesygdomme').

Hvis det antages, at patienternes fordeling på de to DRG-grupper på landsplan er som på Hvidovre Hospital, kan en vægtet gennemsnitlig DRG-afregning beregnes til 10.700 kr. Dette estimat anvendes i beregningerne herunder. Der kan dog være en risiko for, at ikke alle aktionsdiagnoser (A-diagnoser) har været registreret i sygehusets patientadministrative system, og at omfanget af patienter, der får drop, derfor er underregistreret. Derfor undersøges effekten af en højere andel af patienter med drop i følsomhedsanalysen.

I undersøgelse af Fischer et al. (2011) af indlæggelser pga. RVGE var antallet af senge-dage i gennemsnit 1,9 dage (17). Antallet af sengedage stemmer således forholdsvis overens med Ministeriet for Sundhed og Forebyggelses opgørelser af sengedagsforbruget på landsplan hos børn med DRG-gruppen 645, som er vist i Figur 11, og som ligger bag beregningen af DRG-taksten på 9.439 kr.

<sup>9</sup> (<http://laegemiddelstyrelsen.dk/da/topics/statistik,-priser-og-tilskud/priser-paa-medicin/prisudvikling/priser-de-seneste-5-aar>).

**Figur 11 Antal sengedage på danske sygehuse pr. udskrevet patient i DRG-gruppe 645 'Gastroenteritis infectiosa, patienter 0-17 år'**



#### *Diskontering*

Idet nogle af omkostningerne og helbredsgevinsterne ved vaccination ligger 1-5 år ude i fremtiden, er der behov for at omregne omkostninger og gevinster til nutidsværdi. Dette gøres i praksis ved diskontering, hvor der tages hensyn til samfundets tidspræferencer. I analyserne er der konkret foretaget omregning af de fremtidige omkostninger og gevinster til nutidsværdier ved diskontering med 3 % svarende til anbefalingen i Sundhedsstyrelsen (2007) (149).

#### *Varighed af sygefravær*

I undersøgelsen af Hoffmann et al. (2011) af børn med RVGE behandlet hos praktiserende læge eller på Hvidovre Hospital i løbet af 18 måneder i 2008-2009, blev forældrene spurgt: "Hvor mange dage kunne dit barn ikke blive passet i daginstitution eller dagpleje under diarré sygdommen" (19). Forældrene oplyste, at børnene median\* (den midterste værdi i en talrække) ikke kunne blive passet i institution mv. i 5 dage.

Spørgsmålet er dog, om forældres fravær fra arbejde reelt var mindre end 5 dage. Dels kan forældrene have medregnet weekenddage i deres svar, idet der ikke er spurgt til, hvor mange dage børnene faktisk ikke blev passet i institution, men hvor mange dage børnene ikke kunne blive passet der. Dels viser de gennemførte fokusgruppeinterview med forældre i kapitel 4, at bedsteforældre i et vist omfang også medvirker til pasningen af børn med rotavirusinfektion. Omfanget heraf er dog ukendt.

Der kan således argumenteres for, at varigheden af forældrenes sygefravær er mindre, end de oplyste 5 dage. Derfor regnes med 4 dage fravær fra arbejde pr. barn, som indlægges eller er ved praktiserende læge. Dette skøn svarer i øvrigt til det tilsvarende estimat i den norske MTV-rapport, som var baseret på en undersøgelse af forældres sygefravær i forbindelse med at børn indlægges på sygehus ved rotavirusinfektion.

Ved infektioner som ikke medfører besøg ved læge, regnes med 2,5 dage med fravær fra arbejde, ligeledes i overensstemmelse med den norske rapport.

Bemærk, at der ikke regnes med sygefravær i løbet af barnets første leveår, idet det antages, at en af forældrene er på barselsorlov i denne periode.

Det skal påpeges, at disse estimater er usikre, selvom der kan henvises til danske og norske studier. Det kan således ikke udelukkes, at forældrenes gennemsnitlige fravær ved indlæggelse nærmere er fx 3 dage. Derfor undersøges betydningen af et lavere skøn for antal dage med fravær fra arbejde i følsomhedsanalysen.

#### *Produktionstab*

I Økonomi- og Indenrigsministeriets beregning af produktionstab ved alkoholforbrug i Danmark anvendes den gennemsnitlige årlige lønindkomst i Danmark som estimat for produktionstab pr. år. Grundlaget herfor er antagelsen om, at økonomien på lang sigt vil være i en ligevægtssituation med fuld beskæftigelse. I den situation gælder netop, at betalingen for produktionsfaktoren arbejdskraft (dvs. lønnen) vil svare til den marginale produktivitet af arbejdskraft. Lønnen er et godt estimat for, hvor meget en person bidrager til samfundets produktion.

Med udgangspunkt i denne tilgang til prissætningen af produktionstab anvendes den gennemsnitlige årlige lønindkomst (dvs. uden indkomster fra formue, frynsegoder, overførselsindkomster, pensioner mv.) som estimat for produktionsværdien pr. år. Ifølge Statistikbanken ved Danmarks Statistik er denne årlige lønindtægt i 2009 således i gennemsnit 244.300 kr. for kvinder og 305.900 kr. for mænd. Idet 2009 er senest opgjorte år, er der behov for at skønne væksten i lønindkomsten frem til 2011. Hvis væksten i BNP fra 2009 til 2010, som var på ca. 1 %, anvendes som estimat for den forventede lønudvikling pr. år, kan den forventede lønindkomst i 2011 skønnes til 249.200 kr. for kvinder og 312.000 kr. for mænd.

Bemærk, at der ikke er taget hensyn til, at en del af disse personer ikke er på arbejdsmarkedet. I Statistikbanken ved Danmarks Statistik fremgår det, at der i aldersgruppen 25-34 år var hhv. 18 % af kvinderne og 10 % af mændene, som i 3. kvartal 2011 var udenfor arbejdsmarkedet. Tages der hensyn hertil kan lønindkomsterne for hele gruppen af mænd og kvinder (inklusive de personer, der er udenfor arbejdsmarkedet) skønnes til 211.200 kr. for kvinder og 283.700 kr. for mænd.

Hvis antallet af arbejdstimer pr. år skønnes til ca. 1.600 timer, jf. Arbejderbevægelsens Erhvervsråd (150), kan antallet af arbejdsdage pr. år beregnes til ca. 216 dage ved en arbejdsuge på 37 timer i gennemsnit. På baggrund heraf kan produktionsværdien pr. arbejdsdag beregnes til hhv. 978 kr. for kvinder og 1.313 kr. for mænd.

Der er ikke fundet studier af, hvordan forældres sygefravær pga. deres barns sygdom er fordelt på hhv. mænd og kvinder. En spørgeskemaundersøgelse gennemført af HK blandt deres medlemmer i marts 2011 giver en indikation af kønsfordelingen (186). I undersøgelsen blev 20.000 tilfældigt udvalgte HK-medlemmer kontaktet pr. e-mail, hvoraf 3.135 svarede. Blandt disse svarede hhv. 35 % og 7 % af respondenterne, at det er barnets mor og barnet far, som tager de fleste af barnets sygedage, mens 45 % oplyste at forældrenes deles. Hvis det antages, at udtrykket "fleste" i gennemsnit svarer til tre ud af fire sygedage, og at resultaterne kan overføres til populationen af danske børnefamilier, betyder det, at kvinder i gennemsnit tager 61 % af sygedagene (beregnet som et vægtet gennemsnit).

Med udgangspunkt i ovenstående kan produktionstabet pr. sygedag således beregnes til 1.109 kr., hvilket ligger forholdsvis tæt på estimatet fra den norske MTV-rapport (145).

Spørgsmålet er dog, om produktionstabet pr. dag reelt er mindre, fordi man på den enkelte arbejdsplads gør en særlig indsats for at kompensere for, at en medarbejder har fravær. I Finansministeriets (2009) Økonomisk redegørelse, august 2009 beskrives således, at manglen på arbejdskraft under en influenzapandemi pga. influenza A "... delvist vil blive opfyldt på anden vis, fx ved at den gennemsnitlige arbejdstid øges, ved at indsætte vikarer eller ansætte ekstra (afskedige færre) medarbejdere" (187). I nogle af de udenlandske cost-effectiveness analyser af rotavirusvaccination (se afsnit 6.1.3.7) er det tilsvarende vurderet, at produktionstabet vil være lavere i praksis pga. forskellige kompenserende mekanismer. Eksempelvis hvis andre medarbejdere klarer dele af de opgaver, som kolleger med sygefravær skulle have løst. Rozenbaum et al. (2011) henviser således til en hollandsk retningslinje for sundhedsøkonomiske analyser, som anbefaler at medregne en produktivitetselasticitet på 0,8 for at tage hensyn til kompenserende mekanismer (151). Der vil derfor i følsomhedsanalysen blive foretaget beregninger med udgangspunkt i en sådan 20 % kompensation.

#### *Øvrige omkostninger*

Det kan altid diskuteres, hvilke omkostninger, der skal medregnes i en analyse som den her beskrevne. I denne analyse medtages de samme som MTV'en fra Kunnskapscenteret (2009), idet det vurderes, at disse opfanger de væsentlige omkostninger (145). Der er dog andre fx Weycker et al. (2009), som også medtager forældrenes transportomkostninger, ekstra forbrug af bleer og særlig forplejning til børn med infektion (152). Mangen et al. (2010) medtager desuden en omkostning på 200.000 til udformning af informationsmateriale (153).

#### *6.1.3.7 Livskvalitet*

Effekten af RVGE på danske børn er undersøgt i 2011 af Hoffmann et al. (2011) i et studie af 419 børn indlagt eller behandlet ved praktiserende læge pga. akut gastroenteritis (19). Af disse havde 225 eller 64 % rotavirusinfektion. I undersøgelsen blev forældrene bedt om at vurdere børnenes livskvalitet ved spørgeskemaet EQ-5D på tidspunktet, hvor børnene blev medtaget i undersøgelsen ("time of enrollment"). I Tabel 10 er vist den mediane vurdering af børnenes livskvalitet målt med EQ-5D. Bemærk, at estimerne omfatter alle børn med gastroenteritis og ikke kun børn med rotavirus, idet oplysningerne om livskvalitet ikke er opgjort særskilt for de to typer af behandlinger for børn med rotavirusinfektion. Bemærk også, at der er forholdsvis stor overensstemmelse med estimerne fra den norske MTV.

**Tabel 10 Helbredsrelateret livskvalitet for børn med akut gastroenteritis, jf. Hoffmann et al (2011) (19)**

	<b>Livskvalitet i dansk model</b>	<b>Kilde til parameter i dansk model</b>	<b>Livskvalitets i norsk model</b>
Rask	1,0	Antaget	1,0
Asymptotisk	1,0	Antaget	1,0
Behandling i eget hjem	0,756	Antaget ens	0,781
Behandling ved praktiserende læge	0,756	Hoffman et al. (2011) (19)	0,781
Indlæggelse	0,531	Hoffman et al. (2011) (19)	0,425

Det er valgt i denne rapport ikke at medtage estimater for den potentielle reduktion i helbredsrelateret livskvalitet, som forældrene kan opleve, når deres børn får en infektion. Argumentet er primært, at det vil være inkonsistent med normal praksis i sundhedsøkonomiske analyser, idet man normalt ikke medregner de pårørendes mulige livskvalitetsstab, jf. Tabel 11.

I forhold til analysen med det brede samfundsøkonomiske perspektiv kan det desuden hævdes, at effekten på forældres tilstand allerede er medregnet i form af produktionstab. Der er således i princippet fare for dobbeltregning, hvis denne effekt også medtages i effektmålet i cost-utility analysen, som påpeget af bl.a. Bilcke et al. (2009) (154).

Undersøgelsen af Hoffmann et al. (2011) indeholder forskellige oplysninger om varigheden af børnenes tilstand med gastroenteritis (19). På den ene side oplyste forældrene, at børnene mediant havde fravær fra deres pasning i 5 dage. På den anden side viste undersøgelsen, at varigheden af diarré, opkast og feber var hhv. (median) 3,2 og 2 dage for indlagte børn og 4,5, 2 og 2 dage for børn behandlet ved egen læge for gastroenteritis. Betragtes alene børn med rotavirusinfektion var varigheden hhv. 4, 2 og 2,5 dage. Tallene er således højest mht. varighed af feber, men varigheden er samlet set lavere end forældrenes oplysning om antal dage med fravær fra børnehave m.v.

Forklaringen kan være at børnene efter 3-4 dage ikke længere har feber, opkast eller diarré, men at de først efter yderligere 1-2 dage er raske nok til at komme i pasning. Dette kunne tyde på at perioden med størst livskvalitetsstab er kortere end de 5 dage. Derfor regnes i overensstemmelse med den norske MTV-rapport med størst livskvalitetstab under indlæggelsen, mens livskvalitetstab i dagene efter udskrivning vurderes at være sammenligneligt med børn, der ikke indlægges.

Bemærk, at estimaterne her således er lidt lavere end i den norske MTV-rapport. De norske estimater er dog baseret på sygehistorier for børn behandlet i eget hjem med rotavirusinfektion beskrevet i Norsk Elektronisk Legehåndbog, [www.legehandboka.no](http://www.legehandboka.no). For de andre episoder er der tale om skøn.

**Tabel 11 Varighed af tilstande med nedsat livskvalitet**

	<b>Effekt af vaccination i dansk model (RR)</b>	<b>Kilde til parameter i dansk model</b>	<b>Livskvalitetsvægt i norsk model (RR)</b>
Behandling i eget hjem	4	Antaget	4 dage
Behandling ved praktiserende læge	5	Hoffmann et al. (2011) (19)	6 dage
Indlæggelsesforløb	5	Hoffmann et al. (2011) (19)	6 dage
Ophold på sygehuset	1,9	Fischer et al. (2011) (17)	1,3 dage

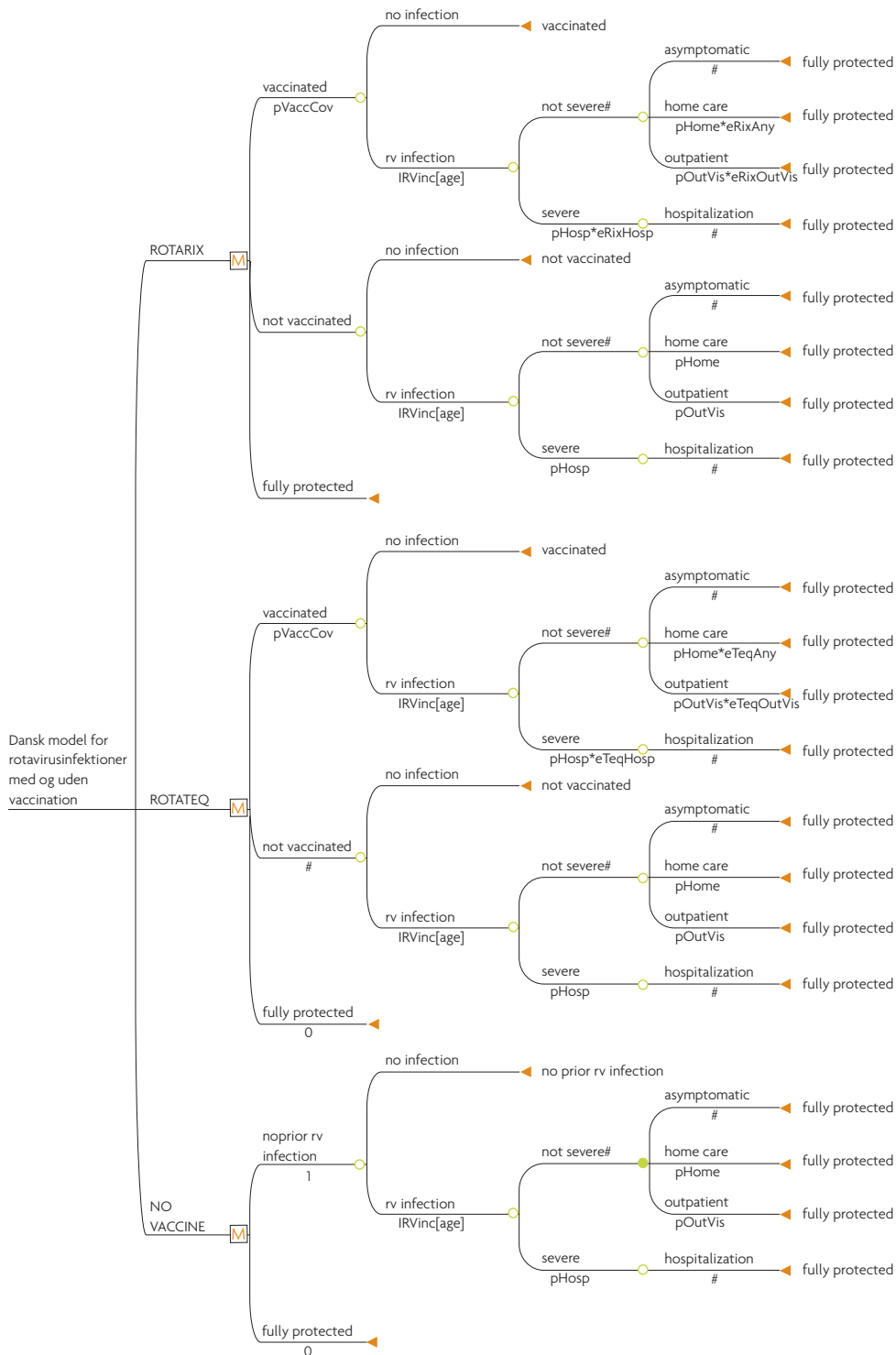
#### 6.1.4 Samlet model

På baggrund af ovenstående model, stadier og sandsynligheder for de forskellige stadier og behandling er der udarbejdet med den modelstruktur, som er vist herunder.

Modellen medtager de tre alternativer: vaccination med Rotarix, vaccination med RotaTeq og ingen vaccination. Armen for de to vaccinationer er struktureret ens, mens armen for forløbet med ingen vaccination udelader helbredstilstanden ”vaccineret” og derfor kun omfatter tre stadier, jf. Figur 12.

Bemærk, at personer i modellen bevæger sig fra tilstanden vaccineret eller ikke vaccineret i løbet af en cyklus og mod højre, og ender op i en helbredstilstand afhængigt af, om de får infektion med rotavirus eller ej, og evt. hvor alvorlig infektionen bliver.

**Figur 12 Illustration af model for forløb og tilstande for børn med og uden vaccination**



M = Markov Model

pVaccCov = dækningsgrad

noprior rv infection = har ikke tidligere haft rotavirusinfektion

Outpatient = behandlet ved praktiserende læge

Home care = behandlet i eget hjem

# = residual sandsynligheden (1 - sandsynligheden for øvrige udfald)



severe# = alvorlige infektioner (indlagte)  
 not severe# = ikke alvorlige infektioner (asymptomatiske, behandlet i eget hjem og behandlet med praktiserende læge)  
 tRVinc[age] = alders specifik incidens af rotavirusinfektion  
 pHosp = sandsynlighed for indlæggelse  
 eRixHosp = effekten af vaccination med Rotarix på indlagte børn  
 eTeqHosp = effekten af vaccination med Rotateq på indlagte børn  
 pHome = sandsynlighed for behandling i eget hjem  
 eRixAny = effekten af vaccination med Rotarix  
 eTeqAny = effekten af vaccination med Rotateq  
 pOutVis = sandsynlighed for behandling ved praktiserende læge  
 eRixOutVis = effekten af vaccination med Rotarix på børn behandlet ved egen læge  
 eTeqOutVis = effekten af vaccination med Rotateq på børn behandlet ved egen læge

Det skal påpeges, at den anvendte model ligesom andre beslutningsmodeller kun er forenklinger af virkeligheden, og derfor ikke er i stand til at medtage alle detaljer. Årsagen hertil er primært begrænsning i de foreliggende data. Modellens resultater er således helt afhængige af de data og antagelser, som er lagt ind i modellen.

Begrænsninger er:

- Der er ikke taget hensyn til evt. flokimmunitet ved vaccination
- Det antages, at alle børn får en infektion med rotavirus før de fylder fem år
- Det antages, at infektion med rotavirus giver fuld immunitet mod reinfektion, uafhængigt af infektionens alvorlighedsgrad
- Der antages fuld effekt af vaccinationen efter første dosis af vaccine for begge alternativer, dvs. at ingen børn får infektion med rotavirus efter første vaccination
- Der er ikke taget hensyn til variation i serotyper af rotavirus
- Der er ikke taget hensyn til at patienter indlagt af andre årsager, kan få infektion med rotavirus
- Der er ikke taget hensyn til sæsonvariation af infektioner med rotavirus
- Det antages, at der ikke sker svækkelse af vaccinationens effekt over tid
- Der medregnes ingen omkostninger eller reduktion i helbredsrelateret livskvalitet ved asymptomatisk infektion af rotavirus.

### 6.1.5 Beregning af de årlige udgifter

Ved beregning af de årlige udgifter i sundhedssektoren ved vaccination imod rotavirusinfektion medregnes udgifterne for Danske Regioner til de praktiserende læger, som giver vaccinationerne og til indkøb af vacciner. Dog fratrækkes udgifter til de besøg ved praktiserende læge pga. rotavirusinfektion, som forventes undgået ved at vaccinere børnene.

Selvom vaccination vil medføre et fald i antallet af indlæggelser pga. rotavirusinfektioner, forventes det ikke at påvirke udgifterne til drift af danske sygehuse, idet de frigjorte ressourcer på sygehusene forventes anvendt til behandling af andre patienter.

Ved beregning tages udgangspunkt i de priser, som fremgår af Tabel 9 på vaccine og på vaccination ved praktiserende læge. Betydningen af evt. rabatter på vaccinen og på, om der er behov for et ekstra lægebesøg, undersøges også.

I beregningerne tages udgangspunkt i en årlig kohorte af nyfødte på ca. 65.000 børn. Dækningsgraden, dvs. andelen af børn som følger opfordringen til vaccination, antages

at være 90 %, og effekten på de samlede udgifter ved en lavere dækningsgrad undersøges.

## 6.2 MTV-spørgsmål 1: Cost-effectiveness analyse

I det følgende vises resultaterne af cost-effectiveness analysen for en kohorte af nyfødte børn, som følges i en periode på fem år. Der er valgt et forholdsvist kort tidsperspektiv, idet vaccination mod rotavirusinfektion, som beskrevet, ikke forventes at reducere dødeligheden.

### 6.2.1 Analyse med sundhedssektorperspektiv

I Tabel 12 vises de beregnede omkostninger og effekter ved de forskellige behandlingsstrategier set ud fra et sundhedssektorperspektiv. De inkrementelle\* omkostninger og effekter fremgår også, og angiver de ekstra omkostninger og effekter, der er ved vaccination i forhold til, hvis der ikke vaccineres mod rotavirus. Desuden fremgår det inkrementelle cost-effectiveness forhold (ICER\*), som beregnes som de inkrementelle omkostninger divideret med den inkrementelle effekt. ICER angiver således omkostningerne pr. ekstra kvalitetsjusterede leveår, der opnås ved at give vaccination.

Som det ses er omkostningerne pr. patient lavest ved ingen vaccination og højest ved vaccination med RotaTeq. De to vaccinationer forøger dog antallet af QALY pr. barn med hhv. 0,00140 og 0,00144 i forhold til ingen vaccination. ICER er hhv. 370.800 kr. ved Rotarix og 531.600 kr. i forhold til strategien med ingen vaccination.

Vaccination med RotaTeq er således ikke en domineret strategi i forhold til Rotarix, idet den medfører højere omkostninger og lidt højere effekt på børnenes livskvalitet. Sammenlignes de to vaccinationer kan omkostningerne pr. ekstra vundet QALY ved at vælge RotaTeq frem for Rotarix beregnes 5,6 millioner kr. i forhold til Rotarix.

Resultaterne er lavere end i MTV'en fra Kunnskapssentret (145), hvor ICER ved Rotarix og RotaTeq var hhv. 687.500 NOK og 762.000 NOK i forhold til strategien med ingen vaccination.

**Tabel 12 Omkostninger og kvalitetsjusterede leveår pr. patient ved sundhedssektorperspektiv**

Behandlingsstrategi	Omkostninger pr. barn	Inkrementelle omkostninger (i forhold til ingen vaccination)	Effekt (QALY)	Inkrementel effekt pr. barn (i forhold til ingen vaccination)	ICER (i forhold til ingen vaccination)
Ingen vaccine	221 kr.	-	4,6632	-	-
Rotarix	740 kr.	519 kr.	4,6646	0,00140	370 800 kr.
RotaTeq	989 kr.	768 kr.	4,6647	0,00144	531 600 kr.

Hvis der tages udgangspunkt i en kohorte på 65.400 børn kan de samfundsøkonomiske meromkostninger ved vaccination med hhv. Rotarix og RotaTeq således beregnes til 34 millioner kr. og 50 millioner kr. Bemærk, at disse omkostninger angiver værdien af de ressourcer, der benyttes til vaccination mod og behandling af rotavirusinfektion, i

modsatning til beregningen af udgifter i afsnit 6.5, som kun medtager udgifter, dvs. betalinger fra offentlige kasser ved vaccination.

I Tabel 13 vises det antal børn, som ifølge modellen vil få rotavirusinfektion og som følge heraf blive behandlet ved indlæggelse på sygehuse ud af en kohorte på 65.400 børn i løbet af deres første fem leveår. Som det ses, er antallet af indlæggelser højest ved ingen vaccination og lavest ved vaccination med Rotarix. Dette afspejler, at Rotarix har større effekt på antallet af indlæggelser som vist i Tabel 6. Tabellen viser også, at meromkostningerne pr. forebygget indlæggelse er 31.800 kr. ved vaccination med Rotarix og 47.900 kr. ved vaccination med RotaTeq, hvis der anlægges et sundhedssektorperspektiv i beregningen af omkostningerne.

**Tabel 13 Antal sygehusindlæggelser pga. rotavirusinfektion for en fødselskohorte på 65.400 børn i løbet af de første fem leveår for de forskellige behandlingsstrategier**

<b>Behandlingsstrategi</b>	<b>Antal som indlægges på sygehus</b>	<b>Omkostninger</b>	<b>Meromkostninger pr. undgået indlæggelse ved vaccination</b>
Ingen vaccine	1 210	14 453 400 kr.	-
Rotarix	143	48 396 000 kr.	31 800 kr.
RotaTeq	162	64 680 600 kr.	47 900 kr.

Tilsvarende kan det beregnes, hvor mange børn som ifølge modellen vil undgå at skulle til praktiserende læge, hvis de får vaccination. I alt skønner modellen således, at en kohorte på 65.400 børn i løbet af deres første fem leveår får hhv. ca. 8.000 færre lægebesøg ved vaccination med Rotarix og ca. 8.500 færre lægebesøg ved vaccination med RotaTeq.

### 6.2.2 Analyse med samfundsperspektiv

I Tabel 14 vises cost-effectiveness forholdet beregnet ud fra et samfundsperspektiv, der medtager værdien af den produktion, der mistes, når forældrene til børn med rotavirusinfektion er fraværende fra deres arbejde.

Som det ses er omkostningerne pr. patient samlet set lavere ved vaccination, end hvis der ikke foretages vaccination. Således er omkostningerne ved vaccination med Rotarix og RotaTeq hhv. 490 kr. og 272 kr. lavere pr. barn, end hvis vaccination udelades. Samtidig er effekten størst ved vaccination, dvs. at begge vaccinationer er dominerende i forhold til ikke at vaccinere. Derfor er det inkrementelle cost-effectiveness forhold ikke vist i tabellen.

Hvis man sammenligner de to vaccinationer, kan det beregnes at anvendelsen af RotaTeq i forhold til Rotarix indebærer en meromkostning pr. kvalitetsjusterede leveår på 4,9 mill. kr., fordi omkostningerne er lidt højere ved RotaTeq, mens effekten på børnenes livakvalitet er lidt større.

**Tabel 14 Omkostninger og kvalitetsjusterede leveår pr. patient ved behandlingsalternativerne set i samfundsperspektiv**

Behandlingsstrategi	Omkostninger	Inkrementelle omkostninger (i forhold til ingen vaccination)	Effekt (QALY)	Inkrementel effekt (i forhold til ingen vaccination)	ICER (i forhold til ingen vaccination)
Ingen vaccine	1 685 kr.		4,6632		
Rotarix	1 195 kr.	- 490 kr.	4,6646	0,00140	Dominerende
RotaTeq	1 413 kr.	-272 kr.	4,6647	0,00144	Dominerende

Hvis der igen tages udgangspunkt i en kohorte på 65.400 børn kan den samfundsøkonomiske gevinst ved vaccination med hhv. Rotarix og RotaTeq beregnes til hhv. 32 millioner kr. og 18 millioner kr. Bemærk, at der ikke er tale om besparelser, men derimod værdien af de ressourcer som frigøres ved at vaccinere, og som derved kan anvendes til andre formål i enten den private eller offentlige sektor.

Resultatet afviger fra resultaterne i den norske MTV fra Kunnskapssentrets (145), hvor strategien med ikke at vaccinere havde de laveste omkostninger pr. patient på 1.403 NOK. Tilsvarende var ICER i den norske rapport ved vaccination med Rotarix og RotaTeq hhv. 27.500 NOK og 104.000 NOK i forhold til strategien med ingen vaccination.

### 6.2.3 Følsomhedsanalyse

I de følgende tabeller vises resultaterne af de gennemførte følsomhedsanalyser, hvor ICER er beregnet under ændrede forudsætninger. Konkret undersøges effekten af, hvordan ICER ændres:

- Hvis forældrenes fravær ved indlæggelse, besøg ved praktiserende læge og behandling af deres barn i eget hjem er reduceret til hhv. 3, 3 og 2½ dag, 2, 2 og 1 dag eller 1, 1 og 1 dag (i stedet for 4, 4 og 2½ dage)
- Hvis produktionstab pga. forældrenes fravær fra deres arbejde reduceres med 20 % pga. kompenserende mekanismer på de enkelte arbejdspladser
- Hvis vaccineproducenterne giver hhv. 25 % eller 50 % rabat på prisen pr. vaccine
- Hvis diskonteringsfaktoren reduceres til 1 % (i stedet for 3 %)
- Hvis vaccination medfører et ekstra besøg ved praktiserende læge (hvorved omkostningerne forøges med 185 kr. pr. barn)
- Hvis andelen af indlagte børn, der får drop, er underregistreret med 100 %, dvs. hvis andelen er dobbelt så høj som i opgørelsen fra Hvidovre Hospital. Konkret betyder det, at prisen på indlæggelse øges fra 10.700 kr. til 12.000 kr
- Hvis effekten på antallet af indlagte børn i praksis kun er en 85 % reduktion, således som effektivitets studierne i teknologikapitlet antyder.

Tabel 15 viser, har det kun en lille betydning for resultatet, om forældres fravær fra arbejde antages at være 4, 3 eller 2 dage ved indlæggelse eller besøg ved praktiserende læge. Men det har derimod betydning om fraværet, når børnene behandles i eget hjem, er 2,5 dage eller en dag i gennemsnit. Det afspejler, at infektioner som behandling i barnets eget hjem er meget hyppigere end infektioner, som behandles ved egen læge eller indlæggelse. Som tabellen viser, betyder det, at omkostningerne ved RotaTeq bli-

ver positive, og at ICER vokser til 93.200 kr. Hvis forældrenes fravær er en dag ved alle typer af infektion med rotavirus, bliver omkostningerne ved begge vaccinationer positive.

Det ses også af Tabel 14, at selvom der findes kompenserende mekanismer på arbejdsmarkedet, som medfører at produktionstabt reelt kun er 80 % af det potentielle tab ved fravær, ændrer det ikke ved, at vaccination er en dominerende strategi. Først hvis de kompenserende mekanismer udgør 50 %, dvs. at det reelle produktionstab kun er det halve af det potentielle, bliver også vaccinationerne omkostningskrævende, og ICER bliver 10.000 kr. ved Rotarix og 171.500 kr. ved RotaTeq. Disse resultater viser igen, at ICER er følsomt over for størrelsen af produktionstabt og evt. kompenserende mekanismer på det danske arbejdsmarked.

Tabel 14 viser desuden, at rabatter på hhv. 25 % og 50 %, reducerer ICER proportionalt ud fra et sundhedssektorperspektiv. Ud fra et bredere samfundsperspektiv er effekten på ICER mindre tydelig, idet vaccination i forvejen er det dominerende alternativ med negative omkostninger og en positiv helbredsgevinst.

Analysen af effekter af en lavere diskonteringsrente viser, at effekten på ICER er meget ringe, hvilket afspejler, at der i analysen anlægges et kort tidsperspektiv på 5 år.

Effekter af at medtage omkostninger ved et ekstra besøg ved praktiserende læge, øgede omkostninger ved en højere andel af børn, der får drop under indlæggelsen, og et lavere skøn for effekten på antallet af indlæggelser er ligeledes begrænset. Ud fra et sundhedssektor perspektiv ændres ICER kun meget lidt, og ud fra et samfundsperspektiv er vaccination uændret et dominerende alternativ.

**Tabel 15 Følsomhedsanalyse af ICER ved vaccination i forhold til ikke at vaccinere**

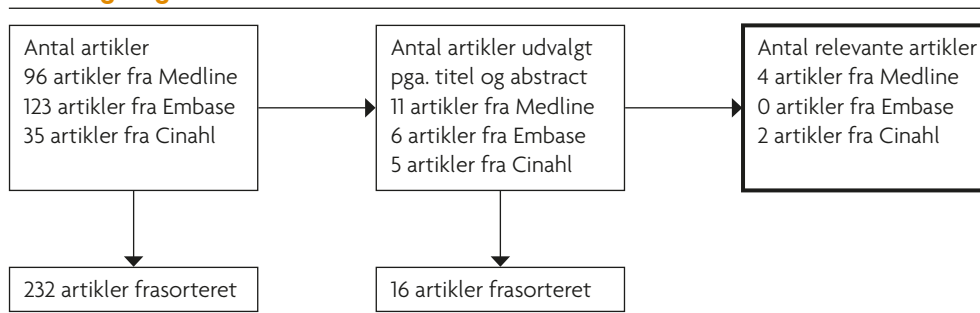
Behandlingsstrategi	Sundhedssektor-perspektiv		Samfundsperspektiv	
	Rotarix	RotaTeq	Rotarix	RotaTeq
Base case	370 800 kr.	531 600 kr.	Dominerende	Dominerende
Forældres fravær 3 dage ved indlæggelse/praktisernde læge og 2,5 dage ved hjemmebehandling	370 800 kr.	531 600 kr.	Dominerende	Dominerende
Forældres fravær 2 dage ved indlæggelse/praktisernde læge og 1 dag ved hjemmebehandling	370 800 kr.	531 600 kr.	Dominerende	93 200 kr.
Forældres fravær 1 dag ved indlæggelse/praktisernde læge og en dag ved hjemmebehandling	370 800 kr.	531 600 kr.	123 000 kr.	283 200 kr.
20 % mindre produktionstab pga. kompensation	370 800 kr.	531 600 kr.	Dominerende	Dominerende
25 % rabat på vaccination	257 100 kr.	385 400 kr.	Dominerende	Dominerende
50 % rabat på vaccination	143 300 kr.	239 200 kr.	Dominerende	Dominerende
Diskontering på 1 %	361 200 kr.	518 700 kr.	Dominerende	Dominerende
Et ekstra lægebesøg	489 700 kr.	646 800 kr.	Dominerende	Dominerende
Dobbelt så høj andel af indlagte børn får drop	356 200 kr.	517 700 kr.	Dominerende	Dominerende
Mindre effekt på antal indlæggelser (85% reduktion for begge vacciner)	389 500 kr.	547 700 kr.	Dominerende	Dominerende

#### 6.2.4 Sammenligning med studier fra andre lande

Som nævnt i metodeafsnittet er der taget udgangspunkt i den norske MTV fra Kunnskapssenteret (145), som medtog litteratursøgning af cost-effectiveness analyser fra før 2009. I alt blev der fundet otte relevante studier.

Litteratursøgning efter primære studier publiceret i 2009-2011 blev gennemført 23. november 2011, og de anvendte søgetermer mv. er beskrevet i Bilag 2. Ved udvælgelse af artikler er seks studier fra Vesteuropa, USA og New Zealand medtaget, dvs. økonomisk forholdsvist sammenlignelige lande jf. Flowchart 6.

#### Flowchart 6, der illustrerer litteraturudvælgelsesprocessen i forbindelse med søgning efter litteratur:



Tabel 16 og 17 viser resultater fra cost-utility analyser i andre lande beskrevet i Kunnskapssenteret (2009) samt øvrige primærstudie fundet ved litteraturstudiet.

I et forsøg på at gøre de beregnede omkostninger sammenlignelige er de estimerede omkostninger i artiklerne omregnet til danske kroner ved brug af årsgennemsnit for valutakursen. Derefter er der omregnet til danske kroner i prisniveau 2009 ved at justere for prisudviklingen i perioden. Som estimat herfor er anvendt udviklingen i forbrugerprisindekset (baseret på Danmarks Statistiks opgørelse af årsgennemsnit for prisindekset).

Det skal dog påpeges, at dette bør betragtes som et groft skøn for udviklingen i priserne på sundhedsområdet, og estimerne må derfor tages med et vist forbehold.

Tabel 16 og 17 viser, at der er meget stor variation i de beregnede ICER. For både Rotarix og RotaTeq ligger omkostningen pr. vundet QALY mellem at være en egentlig økonomisk gevinst (dvs. et dominerende alternativ) og op til ca. 1 million kr. Det ses også, at anlægges et samfundsperspektiv er omkostningerne lavere end i et smallere sundhedsvæsenperspektiv. I de studier, hvor de to vacciner sammenlignes, er omkostningerne konsekvent lavest ved Rotarix. I fire ud af 14 studier viser analyserne en samfundsøkonomisk gevinst ved at investere i vaccinerne (dvs. vaccination var det dominerende alternativ).

**Tabel 16 Cost-effectiveness analyser af vaccination mod rotavirus medtaget i Kunnskapscenteret (145)**

Studie	Land	Perspektiv	Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved sammenligning med ingen vaccination - egen valuta	Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved sammenligningen med ingen vaccination - Danske kr. 2011
Bilcke 2007 (155)	Belgien	Sundhedsvæsen og samfund,  Formentligt 2005	Sundhedsvæsen - Rotarix: €50 000 - RotaTeq: €68 300 Samfund - Rotarix: domine-rende - RotaTeq: €29 600	Sundhedsvæsen: - Rotarix: 420 900 kr. - RotaTeq: 575 000 kr. Samfund: - Rotarix: domine-rende - RotaTeq: 249 200 kr.
Goossens 2008 (156)	Holland	Samfund, 2005-priser	- Rotarix: €21 900-35 100	- Rotarix: 184 400-295 500 kr.
Newall 2007 (157)	Australien	Sundhedsvæsen og samfund, 2005-priser	Sundhedsvæsen - Rotarix: \$60 100 - RotaTeq: \$67 700 Samfund - Rotarix: domine-rende - RotaTeq: domine-rende	Sundhedsvæsen - Rotarix: 407 500 kr. - RotaTeq: 459 000 kr. Samfund - Rotarix: domine-rende - RotaTeq: domine-rende
Melliez 2007 (158)	Frankrig	Sundhedsvæsen, 2005-priser	- Rotarix: €98 000 - RotaTeq: €151 000	- Rotarix: 825.000 kr. - RotaTeq: 1 271 200 kr.
Jit 2007 (159)	England/Wales	Sundhedsvæsen, 2004-priser	Sundhedsvæsen: - Rotarix: £61 000 - RotaTeq: £79 900 Samfund: - Rotarix: £54 500 - RotaTeq: £74 000	Sundhedsvæsen: - Rotarix: 764 800 kr. - RotaTeq: 1 001 800 kr. Samfund: - Rotarix: 683 300 kr. - RotaTeq: 927 800 kr.
Standaert 2008 (160)	Italien	Sundhedsvæsen og samfund,  2006-priser	Sundhedsvæsen: - Rotarix: €14 800 Samfund: - Rotarix: domine-rende	Sundhedsvæsen: - Rotarix: 122 600 kr. Samfund: - Rotarix: domine-rende
Martin 2009 (161)	Storbritanien	Sundhedsvæsen og samfund, 2006-priser	Sundhedsvæsen: - Rotarix: £23 300 Samfund: - Rotarix: £11 500	Sundhedsvæsen: - Rotarix: 282 900 kr. Samfund - Rotarix: 139 600 kr.
Standaert 2009 (162)	Frankrig	Afgrænset samfundsperspektiv uden produktionstab, prisniveau 2005	- Rotarix: €44 583	- Rotarix: 375 300 kr.



**Tabel 17 Nyere cost-effectiveness analyser af vaccination mod rotavirus fra 2009-2011**

Studie	Land	Perspektiv og prisår	Incrementel omkostninger pr. vundet QALY ved sammenligning med ingen vaccination - egen valuta	Omkostninger pr. vundet QALY - Danske kr. 2011
Mangen et al. 2010 (153)	Nederlandene	Sundhedsvæsen og samfundsperspektiv, 2006-priser	Sundhedsvæsen (pr. DALY <sup>o</sup> ): - Rotarix: €53 000 - RotaTeq: €58 000 Samfund (pr. DALY): - Rotarix: €49 000 - RotaTeq: €54 000	Sundhedsvæsen: - Rotarix: 438 900 kr. - RotaTeq: 480 300 kr. Samfund: - Rotarix: 405 700 kr. - RotaTeq: 447 200 kr.
Rozenbaum et al. 2011 (151)	Nederlandene	Samfundsperspektiv, 2010-priser	- RotaTeq: €7 900-85 500	RotaTeq: 60 200 – 651 600 kr.
Shim et al. 2009 (163)	USA	Samfundsperspektiv, 2007-priser	Samfund: - Rotateq: \$104 610	Samfund: - RotaTeq: 620 700 kr.
Panatto et al. 2009 (164)	Italien	Sundhedsvæsen og samfundsperspektiv, 2006-priser (skøn)	Sundhedsvæsen: - Rotarix: €9 200 Samfund: - Rotarix: dominerende	Sundhedsvæsen: - Rotarix: 76 200 kr. Samfund: - Rotarix: dominerende
Bilcke et al. 2009 (165)	Belgien	Sundhedsvæsen og samfundsperspektiv, 2006-priser	Sundhedsvæsen - Rotarix: €51 000 - RotaTeq: €65 800 Samfund: - Rotarix: €7 600 - RotaTeq: €30 200	Sundhedsvæsen - Rotarix: 422 300 kr. - RotaTeq: 534 200 kr. Samfund - Rotarix: 60 700 kr. - RotaTeq: 233 100 kr.
Milne et al. 2009 (166)	New Zealand	Samfundsperspektiv, 2009-priser	Samfund: - RotaTeq: US\$26 800	Samfund: - RotaTeq: 206 700 kr.

DALY<sup>o</sup>: Disability-Adjusted Life Year måler den overordnede sygdomsbyrde udtrykt som antal tabte leveår som følge af sygdom, funktionsnedsættelser eller for tidlig død

Bilcke og Beutels (167) har foretaget et review af cost-effectiveness analyser af vaccination imod rotavirus, som var tilgængelige i PubMed og EconLit før juni 2008. I alt 19 studier fra især udviklingslande var medtaget. Studierne medregner forskellige typer af direkte og indirekte omkostninger, idet nogle anlægger et snævert sundhedssektorperspektiv, mens andre har et mere bredt samfundsperspektiv. Der er også betydelige forskelle i den skønnede effekt af vaccinationerne og i den estimerede byrde af rotavirusinfektioner i udgangssituationen.

Udgifterne pr. indlæggelse er ligeledes meget forskellige. Det er forfatterens konklusion, at analyserne ikke giver noget entydigt svar på, om universel vaccination er omkostningseffektivt, idet der er fundet meget forskellige resultater. En af årsagerne hertil er forskelle i parameterværdier, som indgår i modellerne, og troværdigheden af denne information er vanskelig at vurdere, idet hvert studie skal vurderes ud fra sin egen kontekst, herunder de lokale incidenser, priser osv. Artiklens forfattere anbefaler derfor, at fremtidige studier søger at inddrage den mest relevante og troværdige information, når den enkelte parameters værdi skal fastsættes, samt at studier i højindkomst lande især

har fokus på centrale parametre som hyppighed og omkostning ved indlæggelse samt effekter på flokimmunitet.

Forskelle i analysernes resultater kan forklares med forskelle i de parametre, som indgår i modellerne. Der er således store forskelle mht.:

- Perspektivet (sundhedsvæsen eller samfund)
- Sygdomsbyrde/incidens af infektion
- Tidsperspektiv i modellerne
- Vaccine effekten
- Omkostninger ved vaccination og indlæggelse
- Prissætning af produktionstab og varighed af produktionstab
- Måling af livskvalitetstab, herunder om forældres tab medregnes.

En nyere dansk litteraturgennemgang af Gyrd-Hansen og Olsen (2012) gennemgår 15 cost-effectiveness studier af vaccination mod rotavirusinfektion og konkluderer tilsvarende, at valg af perspektiv, medregning af produktionstab og vaccineprisen er afgørende for analysernes resultat. Forfatterne vurderer, at MTV-rapporten fra Kunnskapscenteret (145) opfylder de krav, der kan stilles til en analyse af vaccination, men at prissætningen af indlæggelsesomkostningerne synes høj i forhold til danske DRG-takster, som påpeget i afsnit 6.1.3.6.

### 6.3 MTV-spørgsmål 2: Driftsøkonomiske konsekvenser

Tabel 18 viser de forventede årlige udgifter for Danske Regioner ved indførelse af vaccination mod rotavirus. Som det ses er udgiften hhv. ca. 46 millioner kr. ved vaccination med Rotarix og 62 millioner kr. ved vaccination med RotaTeq, hvis man anvender apotekernes indkøbspriser. I rapporten fra Kunnskapscenteret (145) blev den tilsvarende udgift beregnet til 80-90 millioner NOK.

**Tabel 18 Årlige udgifter ved vaccination mod rotavirusinfektion**

	Ved vaccination med Rotarix	Ved vaccination med RotaTeq
Udgifter til vaccine	41 418 000 kr.	54 914 000 kr.
Udgifter til praktiserende læge	4 914 000 kr.	7 371 000 kr.
I alt	46 332 000 kr.	62 285 000 kr.

I Tabel 19 vises de samlede årlige udgifter ved rabatter på hhv. 25 % og 50 % samt udgifterne under andre forudsætninger. Som det ses vil en rabat på 50 % medføre, at de årlige udgifter falder til hhv. 26 millioner kr. og 35 millioner kr., mens et ekstra lægebesøg forøger udgifterne til hhv. 57 millioner kr. og 73 millioner kr.

**Tabel 19 Analyse af de årlige udgifter ved vaccination mod rotavirusinfektion under andre forudsætninger**

	Ved vaccination med Rotarix	Ved vaccination med RotaTeq
Base case	46 332 000 kr.	62 285 000 kr.
Samlet udgift ved 25 % rabat	35 978 000 kr.	48 556 000 kr.
Samlet udgift ved 50 % rabat	25 623 000 kr.	34 828 000 kr.
Samlet udgift ved 1 ekstra lægebesøg	57 155 000 kr.	73 107 000 kr.
Samlet udgift ved dækningsgrad på 80 %	41 184 000 kr.	55 364 000 kr.

## 6.4 Kapitelsammenfatning

På basis af en model for den forventede udvikling og spredning af rotavirus i de første fem leveår for en børnekoorte er omkostning og effekt undersøgt i forhold til hvis man vaccinerer børn mod rotavirus, og hvis man ikke vaccinerer. Modellen baseres på en tilsvarende model, udarbejdet af det nationale norske Kunnskapscenteret (145).

Ved inddragelse af oplysninger om incidens af infektion i Danmark og danske børns livskvalitet ved infektion samt danske medicinpriser mv. viser cost-effectiveness analysen, at omkostninger pr. kvalitetsjusterede leveår er ca. 371.000 kr. ved vaccination med Rotarix og 532.000 ved vaccination med RotaTeq ud fra et snævert sundhedssektorsperspektiv. Anlægges derimod et bredere samfundsperspektiv, som medregner værdien af mindre fravær fra arbejdet ved vaccination, viser analysen en positiv økonomisk værdi af vaccination med begge vacciner.

Undersøgelser af følsomheden i resultatet viser, at rabatter på 50 % ca. vil halvere omkostningerne pr. vundet kvalitetsjusteret leveår. Tages udgangspunkt i det bredere samfundsperspektiv, viser analyserne, at først hvis forældres sygefravær kun er det halve af det forventede, bliver den beregnede positive økonomiske gevinst til en samfundsøkonomisk omkostning.

Endelig viser den driftsøkonomiske analyse, at de årlige udgifter ved indførelse af vaccination af danske børn mod rotavirus vil være 46 millioner kr. ved vaccination med Rotarix og 62 millioner kr. ved vaccination med RotaTeq, hvis man anvender apotekernes indkøbspriser. Forventes i stedet en rabat på fx 25 % ved et samlet dansk indkøb af vacciner, vil de årlige udgifter være hhv. 36 millioner kr. og 49 millioner kr.

Som påpeget i beskrivelsen af den anvendte metode i de økonomiske analyser, er ovennævnte resultater forbundet med usikkerhed. Dels fordi den anvendte model er en forenkling af virkeligheden, dels fordi en række af de anvendte parametre ikke kendes præcist, men er skønnet på basis af foreliggende data og undersøgelser.

Blandt de væsentligste svagheder ved beregningerne kan nævnes:

- At eventuel flokimmunitet som følge af vaccination ikke er medregnet. Idet vaccinerne i sig selv har stor effekt på hyppigheden af infektioner, skønnes udeladelse af en yderligere effekt i form af flokimmunitet dog ikke at ville ændre det samlede resultat afgørende

- At det antages i modellen, at infektion med rotavirus giver fuld immunitet, idet det er muligt for børn at få flere infektioner. Det er imidlertid ikke muligt ud fra de foreliggende data at skelne mellem førstegangsinfektion og efterfølgende infektioner
- At børnenes helbredsrelaterede livskvalitet ved infektion er skønnet af forældrene og ikke af børnene selv. Det er normalt således, at helbredsrelateret livskvalitet ved sygdom skal angives af de personer, som selv har sygdommen, for at få troværdige skøn. Men det har ikke været muligt at fremskaffe undersøgelser heraf. Tilsvarende kan det diskuteres, om effektmålet QALY giver en tilstrækkelig god beskrivelse af effekten af vaccination på børnenes helbred, idet beregning af QALY i sig selv er baseret på antagelser og forenklinger. Men der skal påpeges, at QALY er et meget anvendte effektmål i sundhedsøkonomiske analyser af disse vacciner i litteraturen
- At risikoen for at forældre får rotavirusinfektion pga. deres børn sygdom ikke er medtaget. Vaccination vil også kunne reducere risiko for infektion hos familiemedlemmer over fem år. Selv om denne risiko skønnes at være begrænset, ville inddragelse heraf yderligere reducere de samfundsøkonomiske omkostninger ved vaccination
- At der ikke er taget hensyn til, at rotavirusinfektion kan påvirke helbredet og varigheden af indlæggelse for andre børn, som i forvejen er indlagt på sygehus. Inddragelse af disse forhold skønnes at ville reducere de samlede omkostninger ved vaccination og behandling af rotavirusinfektion, men der ikke fundet brugbare undersøgelser heraf. Bemærk at børn, som har fået rotavirus under indlæggelse, og efter udskrivelsen fra sygehus får infektion, dog er medregnet
- At der ikke er taget hensyn til, at effekten af vaccinerne kan blive ændret over tid. De studier, som ligger til grund for den skønnede effekt af vaccination, måler effekten i løbet af 1-2 år. Studierne viser i nogle tilfælde et svagt fald i effekten fra første til andet år, men for RotaTeq er udviklingen i alle effektmål ikke undersøgt. Inddragelse heraf kunne have medført lidt højere omkostninger, og derved lidt højere ICER. Effekten er ikke medtaget, idet udviklingen over tid for begge vacciner over de fem år ikke kendes præcist
- At analyserne baseres på estimater for efficacy (under kontrollerede forhold) og ikke effectiveness (under rutinemæssige forhold), idet der kan argumenteres for, at effectiveness data giver et mere realistisk billede af effekten af vaccination jf. Drummond et al. (2005). Følsomhedsanalysen viser dog, at dette ikke har afgørende betydning for det samlede resultat, idet en skønnet lavere effekt af vaccinerne på antal indlæggelser under rutineforhold (skønnet til 85 %) kun medfører en lille stigning i ICER. Desuden er det nødvendigt at være opmærksom på, at evidensgraden i effectiveness-studierne er lav, og at resultaterne kan være påvirket af andre forhold end vaccinen fx tilfældig variation i incidensraten
- At en række mindre omkostninger ved vaccination er udeladt. Dette gælder forøgede omkostninger til indsamling af data i forbindelse med evt. monitorering af effekter af vaccinationen. Tilsvarende er omkostninger i forbindelse med information til danske børnefamilier om vaccination mod rotavirus udeladt. Disse forhold vil forøge omkostningerne pr. barn ved vaccination. Omvendt er omkostninger som følge af forældrenes transport, ekstra forbrug af bleer og særlig forplejning til børn med infektion udeladt, og disse forhold vil reducere de samlede samfundsøkonomiske omkostninger ved vaccination.

Det skal bemærkes, at ovennævnte problemer og begrænsninger er fælles for flertallet af de sundhedsøkonomiske analyser af vaccination mod rotavirus, som er fundet i litteraturen. Samtidig vurderes det, at konklusionen i den sundhedsøkonomiske analyse ikke ville være afgørende anderledes, hvis de nævnte begrænsninger var medtaget i beregningerne.

## 7 Samlet vurdering

Den samlede vurdering resumerer kort området og rapportens væsentligste resultater. Herudover vurderes resultaterne og resultaterne fra de fire aspekter sættes i forhold til hinanden. Kapitlet afsluttes med en opsummering.

De fleste børn får inden deres 5-års fødselsdag en maveinfektion, som ofte vil skyldes rotavirus. Typisk vil børnene få feber, opkastninger og/eller diarré. Sygdommen går sædvanligvis over af sig selv i løbet af 3-7 dage. Nogle børn får dog væske- og saltmangel i en sådan grad, at de må indlægges på hospital til behandling med drop og væske direkte ind i årenerne.

85 – 90 % af danske børn følger det danske børnevaccinationsprogram og bliver vaccineret mod en række infektioner. Der findes i Danmark to velafprøvede og godkendte vacciner mod rotavirus. Begge vacciner gives gennem munden og ikke gennem indsprøjtning i huden, som de øvrige vacciner i det danske børnevaccinationsprogram.

Verdenssundhedsorganisation (WHO=World Health Organisation) samt nationale og europæiske faglige selskaber har anbefalet at vaccinere mod rotavirus. I en række europæiske lande er vaccination mod rotavirus indført i det nationale børnevaccinationsprogram. Andre europæiske lande har fravalgt vaccinen i deres børnevaccinationsprogram, og endnu andre er i en overvejelsesfase.

Formålet med denne MTV er at bidrage med et beslutningsgrundlag, der belyser fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram. MTV'en har belyst: 1) effekt og bivirkninger ved vaccination mod rotavirus, 2) forældres holdning til vaccination mod rotavirus i det eksisterende børnevaccinationsprogram, 3) de organisatoriske muligheder for indførelse af vaccinen og 4) de afledte økonomiske konsekvenser for såvel sundhedsvæsenet som for samfundet. Der er foretaget systematiske litteraturgennemgange, fokusgruppeinterview, indhentning af oplysninger fra nøglepersoner og analyser baseret på registerdata og erfaringer fra en norsk MTV.

Effekten af begge vacciner er veldokumenteret med god evidens og vaccination kan markant reducere såvel hyppighed som sværhedsgrad af rotavirusinfektion. For begge vacciner gælder desuden, at de registrerede bivirkninger ved vaccinen er af samme art og størrelsesorden hos de vaccinerede børn som hos de børn, der fik placebo. De kliniske studier har vist, at der er store forskelle på vaccineeffekten i høj- og lavindkomstlande, bl.a. fordi sundhedsvæsenet adskiller sig markant i de to grupper af lande. MTV-rapporten har derfor også vurderet effekten under rutinemæssig anvendelse i en række af de højindkomstlande, der allerede har indført vaccinen i deres børnevaccinationsprogram. Effekten fra de velkontrollerede kliniske studier er lidt højere end den effekt, der genfindes under rutinemæssig anvendelse, hvilket formentlig primært skyldes, at ikke alle i befolkningen under rutinemæssig anvendelse tager imod tilbuddet om vaccination. Overordnet set er der ikke fundet forskel i effekten af de to tilgængelige vacciner, og effekten af vaccination skønnes til ca. 70 % for at undgå infektion med rotavirus, 90 % for at undgå konsultation hos læge og mere end 95 % for at undgå hospitalsindlæggelse. Begge vacciner er således særdeles effektive og sikre.

Evidensen for de studier, som vurderer effekten i kontrollerede forsøg, er høj og evidensen for de studier, der ser på effekten under normale forhold, er moderat.

Der er god evidens for, at der ikke er betydende interaktion mellem rotavirusvaccinerne og de vacciner, der allerede i dag gives i det danske børnevaccinationsprogram. Det vil derfor være naturligt at lægge tidspunkterne for en evt. rotavirusvaccination samtidigt med nogle af de øvrige vacciner, der gives hos den praktiserende læge. En implementering i det allerede eksisterende børnevaccinationsprogram er også det foretrukne blandt de adspurgte forældre i fokusgruppeinterviewet. Herudover vil det spare et eller flere ekstrabesøg hos den praktiserende læge. Den ene af vaccinerne (Rotarix) skal gives to gange, før der opnås fuld beskyttelse, mens den anden af vaccinerne (RotaTeq) skal gives tre gange, før der opnås fuld beskyttelse. Det er vigtigt, at hele vaccinationsforløbet er afsluttet inden 6-måneders alderen, hvor risikoen for at pådrage sig rotavirus stiger markant. Vaccinerne er ikke godkendte til at blive givet før 6-ugers alderen, og i de fleste af de lande, hvor rotavirusvaccinen er indført, påbegyndes vaccinationen ved 2-måneders alderen. Rapporten har arbejdet med flere alternativer for indpasning i det danske vaccinationsprogram. Uden ændringer af tidspunkterne i det eksisterende børnevaccinationsprogram er det muligt at indføre 2-dosis vaccinen ved de eksisterende besøg i 3- og 5-måneders alderen. Indførelse af 3-dosis vaccinen, vil kræve en flytning af det eksisterende 5-ugers besøg til uge 6. PLO ser dog ikke en ændring af tidspunkterne i det nuværende vaccinationsprogram som gunstig. En anden mulighed er at give første dosis ved uge 8-9, hvor der allerede findes et tilbud om en efterfødselsundersøgelse af moderen. Deltagerne i fokusgruppeinterviewet var dog ikke tilhængere af, at tilføje en vaccination i forbindelse med moderens efterfødselsundersøgelse, idet de mente, at det ved denne konsultation skal fokuseres på moderens fødsel og helbred og ikke på barnet. En tredje mulighed er, at påbegynde rotavirusvaccination en uge tidligere end det anbefalede, så 1. dosis gives ved det eksisterende 5-ugers besøg. Vaccination inden 6. uge er dog ikke understøttet af store kliniske studier. Ud fra de vurderede alternativer vil det således være mere enkelt at indføre 2-dosis vaccinen (Rotarix), der kan gives ved de eksisterende besøg i 3- og 5-måneders alderen. Et EU-udbud hvor begge vaccineproducenter har mulighed for at byde ind skal dog gå forud for indførelse, såfremt det besluttes at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram.

Det danske børnevaccinationsprogram har ifølge Sundhedsstyrelsen til formål at beskytte børn mod infektioner, der enten kan have dødelig udgang eller give vedvarende skader. Det har hidtil været Sundhedsstyrelsens udmelding, at man ikke indfører vacciner i børnevaccinationsprogrammet, blot fordi det er muligt. Infektion med rotavirus medfører stort set aldrig dødsfald eller vedvarende skader i et land som Danmark, hvor der findes et veludbygget sundhedsvæsen. Samtidig viser litteraturgennemgangen, at vaccinerne ikke har effekt på børnenes dødelighed.

Flere af de interviewede forældre fremfører, at der er behov for en grænsesætning i forhold til hvor mange og hvilke vaccinationer, deres børn skal have, og flere af de adspurgte fremfører, at mætningspunktet er ved at være nået, hvis der indføres vaccination mod akut maveinfektion. Det kan derfor ikke udelukkes, at den ellers meget høje tillid til sammensætningen af det nuværende børnevaccinationsprogram, som de interviewede forældre udtrykker, vil ændres, såfremt rotavirusvaccination bliver en del af børnevaccinationsprogrammet. Dette kan have en afsmittende effekt på tilslutningen til børnevaccinationsprogrammet, der i forvejen er præget af en for lav tilslutning, når det gælder forsøg på udryddelsen af fx mæslinger, hvor en tilslutningsrate på 95 % skønnes nødvendig. Ved en evt. indførelse af vaccination mod rotavirus i børnevaccinationsprogrammet vil det således være nødvendigt med en informationsstrategi til såvel forældre som praktiserende læger og øvrigt relevant sundhedspersonale, som tager højde for at imødegå en lav tilslutningsrate til det øvrige børnevaccinationsprogram.

Herudover vil det være vigtigt løbende at monitorere tilslutningen til det øvrige børnevaccinationsprogram. I denne MTV er der anvendt en kvalitativ metode til belysning af borgerperspektivet, og der er anvendt en forældregruppe fra det Storkøbenhavnske område. Der kan som følge heraf ikke drages nogen konklusion om, hvor udbredte disse holdninger er. En kvantitativ undersøgelse med tilfældigt udvalgte forældre fra hele landet kunne bidrage til en afklaring af dette.

Det har ikke været MTV-rapportens formål at vurdere risikostratificering med henblik på vaccination af særlige risikogrupper. Men vaccinerne mod rotavirus er særdeles effektive og bør vurderes som en forebyggende mulighed hos børn, der har særlig risiko for at få en alvorlig konsekvens af en rotavirusinfektion fx børn med kroniske sygdomme eller børn med kræft.

Med baggrund i litteraturgennemgangen af vaccinerne effekt og den estimerede sygdomsforekomst i Danmark i teknologiafsnittet forventes en implementering af rotavirusvaccinen i det danske børnevaccinationsprogram at forhindre ca. 30.000 sygdomstilfælde af akut maveinfektion, knap 9.000 lægebesøg og knap 1.100 hospitalsindlæggelser om året.

Rapporten har vurderet de umiddelbare omkostninger for sundhedsvæsenet ved gennemførelsen af et vaccinationsprogram. Med en forventet vaccinebesparelse på 25 % ved storindkøb, vil de samlede udgifter til indførelse af Rotarixvaccinen være knap 36 millioner kroner årligt og til indførelse af RotaTeqvaccinen knap 49 millioner kroner årligt. Forskellen skyldes, at RotaTeqvaccinen kræver et ekstra lægebesøg til den 3. dosis, hvorimod Rotarixvaccinen, kan gives i to doser inden for de allerede etablerede besøg til børneundersøgelser hos den praktiserende læge. Selvom det vil være mest enkelt og billigst at indføre 2-dosis vaccinen i det nuværende danske børnevaccinationsprogram, så vil et EU-udbud hvor begge vaccineproducenter har mulighed for at byde, antages at ændre forudsætningerne for udgiftssiden i de økonomiske beregninger væsentligt.

Sundhedsvæsenets omkostninger for hvert kvalitetsjusteret leveår for børnene vil være knap 371.000 kr. ved indførelse af Rotarix og knap 532.000 kr. ved indførelse af RotaTeq. Dvs. at hvis der alene ses på økonomien i et sundhedsvæsenets perspektiv, så er der tale om en relativt høj pris pr. kvalitetsjusterede leveår i forhold til andre sundhedsinterventioner.

Anlægges derimod et bredere samfundsperspektiv, som medregner værdien af mindre fravær fra arbejdsmarkedet, hvis børnene er vaccinerede, viser analysen en positiv økonomisk værdi af vaccination med begge vacciner.

Ved evt. indførelse af vaccination mod rotavirus vil det være vigtigt løbende at monitorere de afledte effekter. WHO tilråder således, at der i forbindelse med indførelse af vaccination mod rotavirus etableres en monitorering af vaccinationstilslutning, forekomst af rotavirus, cirkulerende rotavirusgenotyper og sikkerhed med særlig fokus på tarminvagination. Disse monitoreringstiltag lader sig let implementere i Danmark, hvor der allerede findes en række veletablerede centrale systemer, der tillader en del af denne overvågning.

Opsummerende kan det siges, at der findes to meget effektive og sikre vacciner, som giver en overbevisende forebyggende effekt i forhold til sygelighed målt på antal diarrétilfælde, lægebesøg og indlæggelser. Indførelse af vaccination mod rotavirus er en ratio-

nel intervention i et samfundsøkonomisk perspektiv, hvor den samfundsmæssige værdi af forældrenes fravær fra arbejde indregnes. Derimod vil udgifterne ved indførelse af rotavirusvaccination ikke modsvares af en tilsvarende reduktion i behandlingsudgifter, og interventionen vil således ikke være besparende i et mere snævert sundhedssektorperspektiv.

Det vil være mest enkelt og billigst at indføre 2-dosis vaccinen i det nuværende danske børnevaccinationsprogram, men et EU-udbud med mulighed for begge vaccineproducenter vil formentlig kunne reducere den anslåede vaccineudgift væsentligt. En række af de forældre, der indgik i borgerperspektivets kvalitative undersøgelse, gav udtryk for, at de ikke anså akut maveinfektion for alvorlig nok til at en vaccine skulle indgå i det danske børnevaccinationsprogram og problematiserede et muligt mætningspunkt. I forlængelse heraf og i lyset af Sundhedsstyrelsens udmeldinger om børnevaccinationsprogrammet i Danmark vil en diskussion om og klarificering af ”alvorlighedsprincippet” i børnevaccinationsprogrammet være helt grundlæggende for om vaccinen bør indgå i det danske børnevaccinationsprogram eller ej. Der er dog ingen tvivl om, at vaccinerne er effektive og sikre, og at der er mulighed for relativ let indpasning i det danske børnevaccinationsprogram. Samtidig medfører vaccination en samfundsøkonomisk gevinst, men en nettoomkostning for sundhedsvæsenet.



## 8 Referenceliste

1. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2011 Oct;12(2):136-141.
2. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, Guerrero L, Morrow AL, et al. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med*. 1996;335(14):1022-1028.
3. Parashar UD, Burton A, Lanata C, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Steele D, et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*. 2009 November 2009;200(SUPPL. 1):S9-S15.
4. Glass RI, Parashar UD, Bresee JS, Turcios R, Fischer TK, Widdowson M A, et al. Rotavirus vaccines: Current prospects and future challenges. *Lancet*. 2006 Jul;368(9532):323-332.
5. Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European union countries. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Jan;25(1 Suppl):S7-S11.
6. Anderson EJ, Katz BZ, Polin JA, Reddy S, Weinrobe MH, Noskin GA. Rotavirus in adults requiring hospitalization. *J Infect*. 2011 Sep 16;Epub.
7. Dennehy PH. Rotavirus vaccines: An overview. *Clin Microbiol Rev*. 2008 Jan;21(1):198-208.
8. Matthijssens J, Ciarlet M, McDonald SM, Attoui H, Banyai K, Brister JR, et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the rotavirus classification working group (RCWG). *Arch Virol*. 2011 Aug;156(8):1397-1413.
9. Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol*. 2005 Jan(1):29-56.
10. Niehus R, Lord C. Early medical history of children with autism spectrum disorders. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. 2006 Apr;27(Suppl2):S120-7.
11. Iturriza-Gomara M, Dallman T, Banyai K, Bottiger B, Buesa J, Diedrich S, et al. Rotavirus surveillance in Europe, 2005-2008: Web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. *J Infect Dis*. 2009 Nov 1;200 (Suppl 1):S215-21.
12. Iturriza-Gomara M, Dallman T, Banyai K, Bottiger B, Buesa J, Diedrich S, et al. Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network. *Epidemiol Infect*. 2011 Jun;139(6):895-909.

13. Noguchi LK. The effect of music versus nonmusic on behavioral signs of distress and self-report of pain in pediatric injection patients. *J Music Ther.* 2006 Spr;43(1):16-38.
14. Ruiz MC, Leon T, Diaz Y, Michelangeli F. Molecular biology of rotavirus entry and replication. *ScientificWorldJournal.* 2009 Dec;16(9):1476-1497.
15. Staat MA, Azimi PH, Berke T, Roberts N, Bernstein DI, Ward RL, et al. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Mar;21(3):221-227.
16. Nielsen NM, Paerregaard A, Fischer TK. Detection of rotavirus infection in Danish children. *Ugeskr Laeger.* 2010 Jul 26;172(30):2116-20.
17. Fischer TK, Rungoe C, Jensen CS, Breindahl M, Jorgensen TR, Nielsen JP, et al. The burden of rotavirus disease in Denmark 2009-2010. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Jul;30(7):e126-9.
18. Hjelt K, Nielson OH, Paerregaard A, Grauballe PC, Krasilnikoff PA. Acute gastroenteritis in children attending day-care centres with special reference to rotavirus infections II. clinical manifestations. *Acta Paediatr Scand.* 1987 Sep;76(5):763-8.
19. Hoffmann T, Iturriza M, Faaborg-Andersen J, Kraaer C, Nielsen CP, Gray J, et al. Prospective study of the burden of rotavirus gastroenteritis in Danish children and their families. *Eur J Pediatr [Epub].* 2011 Apr 16;Epub.
20. Hjelt K, Paerregaard A, Nielsen OH, Grauballe PC, Gaarslev K, Holten-Andersen W, et al. Acute gastroenteritis in children attending day-care centres with special reference to rotavirus infections. I. aetiology and epidemiologic aspects. *Acta Paediatr Scand.* 1987 Sep;76(5):754-762.
21. Rosenfeldt V, Vesikari T, Pang XL, Zeng SQ, Tvede M, Paerregaard A. Viral etiology and incidence of acute gastroenteritis in young children attending day-care centers. *Pediatr Infect Dis J.* 2005 Nov;24(11):962-5.
22. Olesen B, Neimann J, Bottiger B, Ethelberg S, Schiellerup P, Jensen C, et al. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: A case-control study. *J Clin Microbiol.* 2005 Aug;43(8):3636-41.
23. Fischer TK, Nielsen NM, Wohlfahrt J, Paerregaard A. Incidence and cost of rotavirus hospitalizations in Denmark. *Emerg Infect Dis.* 2007 Jun;13(6):855-9.
24. Moth G. ”personlig meddelelse, grethe moth, forskningsenheden for almen praksis, AU”.
25. Chang HG, Glass RI, Smith PF, Cicirello HG, Holman RC, Morse DL. Disease burden and risk factors for hospitalizations associated with rotavirus infection among children in New York state, 1989 through 2000. *Pediatr Infect Dis J.* 2003 Sep;22(9):808-14.
26. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Duque J, Parashar UD, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5

years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012 Feb;12(2):136-41.

27. Newman RD, Grupp-Phelan J, Shay DK, Davis RL. Perinatal risk factors for infant hospitalization with viral gastroenteritis. *Pediatrics*. 1999 Jan;103(1):E3.

28. Kaiser P, Borte M, Zimmer KP, Huppertz HI. Complications in hospitalized children with acute gastroenteritis caused by rotavirus: A retrospective analysis. *Eur J Pediatr*. 2012 Feb;171(2):337-45.

29. Liakopoulou E, Mutton K, Carrington D, Robinson S, Steward CG, Goulden NJ, et al. Rotavirus as a significant cause of prolonged diarrhoeal illness and morbidity following allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005 Oct;36(8):691-4.

30. Yolken RH, Bishop CA, Townsend TR, Bolyard EA, Bartlett J, Santos GW, et al. Infectious gastroenteritis in bone-marrow-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1982 Apr 29;306(17):1010-2.

31. Rayani A, Bode U, Habas E, Fleischhack G, Engelhart S, Exner M, et al. Rotavirus infections in paediatric oncology patients: A matched-pairs analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2007 Jan;42(1):81-7.

32. Goveia MG, Rodriguez ZM, Dallas MJ, Itzler RF, Boslego JW, Heaton PM, et al. Safety and efficacy of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Dec;26(12):1099-104.

33. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W, Martin D. Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: Reports to the vaccine adverse events reporting system (VAERS). *Vaccine*. 2010 Sep 14;28(40):6609-12.

34. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Prevention of rotavirus disease: Updated guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2009 05;123(5):1412-20.

35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended childhood immunization schedule-united states, 1999. *Morb Mortal Wkly Rep*. 1999 Jan 15;48(1):12-6.

36. Peter G, Myers MG. Intussusception, rotavirus, and oral vaccines: Summary of a workshop [corrected] [published erratum appears in *PEDIATRICS* 2003 feb;111(2):449]. *Pediatrics*. 2002 12;110(6):6p.

37. Bines JE, Liem NT, Justice FA, Son TN, Kirkwood CD, de Campo M, et al. Risk factors for intussusception in infants in Vietnam and Australia: Adenovirus implicated, but not rotavirus. *J Pediatr*. 2006 Oct;149(4):452-60.

38. Fischer TK, Bihrmann K, Perch M, Koch A, Wohlfahrt J, Mølbak K, et al. Intussusception in early childhood: A cohort study of 1.7 million children. *Pediatrics*. 2004;114(3):782-5.

39. Matsuno S, Utagawa E, Sugiura A. Association of rotavirus infection with kawasaki syndrome. *J Infect Dis.* 1983 Jul;148(1):177.
40. MacNeil A, Holman RC, Yorita KL, Steiner CA, Parashar UD, Belay ED. Evaluation of seasonal patterns of kawasaki syndrome- and rotavirus-associated hospitalizations in California and New York, 2000-2005. *BMC Pediatr.* 2009 Oct 16;9:65.
41. Hua W, Izurieta HS, Slade B, Belay ED, Haber P, Tiernan R, et al. Kawasaki disease after vaccination: Reports to the vaccine adverse event reporting system 1990-2007. *Pediatr Infect Dis J.* 2009 Nov;28(11):943-7.
42. Loughlin J, Mast TC, Doherty MC, Wang FT, Wong J, Seeger JD. Postmarketing evaluation of the short-term safety of the pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Mar;31(3):292-6.
43. Min.medicin.dk [Internet]. Danmark: Dansk Lægemediel Information A/S (DLI); cited 13.02.2012]. Available from: <http://min.medicin.dk/>.
44. Kekarainen T, Martinez-Guino L, Segales J. Swine torque teno virus detection in pig commercial vaccines, enzymes for laboratory use and human drugs containing components of porcine origin. *J Gen Virol.* 2009 Mar;90(Pt 3):648-53.
45. Ranucci CS, Tagmyer T, Duncan P. Adventitious agent risk assessment case study: Evaluation of RotaTeq(R) for the presence of porcine circovirus. *PDA J Pharm Sci Technol.* 2011 Nov 1;65(6):589-98.
46. Kumar D, Beach NM, Meng XJ, Hegde NR. Use of PCR-based assays for the detection of the adventitious agent porcine circovirus type 1 (PCV1) in vaccines, and for confirming the identity of cell substrates and viruses used in vaccine production. *J Virol Methods.* 2012 Jan;179(1):201-11.
47. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):11-22.
48. Statens Serum Institut. Tilslutning til MFR-vaccination 2010. *EPI-nyt.* 2011 25. maj.
49. Statens Serum Institut. DI-TE-KI-POL/HIB-VACCINATION, TILSLUTNING 2010. *EPI-nyt.* 2011 18. maj.
50. Last J.M. *A dictionary of epidemiology.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 1988.
51. Soares-Weiser K, Macle hose H, Bergman H, Ben-Aharon I, Nagpal S, Goldberg E, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: Vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;2:CD008521.
52. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, Guarino A, Szajewska H, Usonis V. Expert Working Group. European Society for Paediatric Infectious Diseases. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and

Nutrition. European society for paediatric infectious Diseases/European society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in europe: Executive summary. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2008 May;46(5):615-8.

53. Hale KS, Brown SJ. Licensed vaccines for rotavirus prevention in the US: A review. *Journal of Pharmacy Technology*. 2009 Sep-Oct;25(5):309-22.

54. Soares-Weiser K, MacLehose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: Vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 02(2).

55. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: Randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 2007 Nov 24;370(9601):1757-63.

56. Vesikari T, Itzler R, Matson DO, Santosham M, Christie CDC, Coia M, et al. Efficacy of a pentavalent rotavirus vaccine in reducing rotavirus-associated health care utilization across three regions (11 countries). *International Journal of Infectious Diseases*. 2007 Dec 2007;11(SUPPL. 2):S29-35.

57. Vesikari T, Karvonen A, Ferrante SA, Ciarlet M. Efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq, in Finnish infants up to 3 years of age: The Finnish extension study. *Eur J Pediatr*. 2010 November 2010;169(11):1379-86.

58. Boom JA, Tate JE, Sahni LC, Rench MA, Hull JJ, Gentsch JR, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine in a large urban population in the United States. *Pediatrics*. 2010 February 2010;125(2):e199-207.

59. Snelling TL, Schultz R, Graham J, Roseby R, Barnes GL, Andrews RM, et al. Rotavirus and the indigenous children of the Australian outback: Monovalent vaccine effective in a high-burden setting. *Clinical Infectious Diseases*. 2009 Aug 1;49(3):428-31.

60. Muhsen K, Shulman L, Kasem E, Rubinstein U, Shachter J, Kremer A, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines for prevention of rotavirus gastroenteritis-associated hospitalizations in Israel: A case-control study. *Human Vaccines*. 2010 June;6(6):450-4.

61. Staat MA, Payne DC, Donauer S, Weinberg GA, Edwards KM, Szilagyi PG, et al. Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against severe disease. *Pediatrics*. 2011 August 2011;128(2):e267-75.

62. Martinon-Torres F, Bouzon Alejandro M, Redondo Collazo L, Sanchez Lastres JM, Pertega Diaz S, Seoane Pillado MT, et al. Effectiveness of rotavirus vaccination in Spain. *Human Vaccines*. 2011 July;7(7):757-61.

63. Field EJ, Vally H, Grimwood K, Lambert SB. Pentavalent rotavirus vaccine and prevention of gastroenteritis hospitalizations in Australia. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):e506-12.

64. Payne DC, Staat MA, Edwards KM, Szilagyi PG, Weinberg GA, Hall CB, et al. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US counties, 2006-2009. *Clinical Infectious Diseases*. 2011 01 Aug 2011;53(3):245-53.
65. Uhlig U, Kostev K, Schuster V, Uhlig HH. Rotavirus vaccination in Germany: Analysis of nationwide surveillance data 2006 to 2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 December 2011;30(12):e244-7.
66. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):23-33.
67. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, Gray J, Mrukowicz J, Dagan R, et al. European society for paediatric infectious Diseases/European society for paediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in europe. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 2008 May;46(Suppl 2):38-48.
68. Patel MM, Lopez-Collado VR, Bulhoes M, et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Engl J Med*. 2011;364(24):2283-92.
69. Buttery JP, Danchin MH, Lee KJ, Carlin JB, McIntyre PB, Elliott EJ, Booy R, Bines JE. PAEDS/APSU Study Group. Intussusception following rotavirus vaccine administration: Post-marketing surveillance in the national immunization program in Australia. *Vaccine*. 2011 Apr 5;29(16):3061-6.
70. WHO. Meeting of the global advisory committee on vaccine safety, december 2010. *Wkly Epidemiol Rec*. 2011 Jan 28;86(5):38-43.
71. Shui IM, Baggs J, Patel M, Parashar UD, Rett M, Belongia EA, et al. Risk of intussusception following administration of a pentavalent rotavirus vaccine in US infants. *JAMA*. 2012 Feb 8;307(6):598-604.
72. Gizurason S. Clinically relevant vaccine-vaccine interactions: A guide for practitioners. *BioDrugs*. 1998 Jun;9(6):443-53.
73. Steele AD, De Vos B, Tumbo J, Reynders J, Scholtz F, Bos P, et al. Co-administration study in south african infants of a live-attenuated oral human rotavirus vaccine (RIX4414) and poliovirus vaccines. *Vaccine*. 2010 Sep 7;28(39):6542-8.
74. Dennehy PH, Bertrand HR, Silas PE, Damaso S, Friedland LR, Abu-Elyazeed R. Coadministration of RIX4414 oral human rotavirus vaccine does not impact the immune response to antigens contained in routine infant vaccines in the United States. *Pediatrics*. 2008 Nov;122(5):e1062-6.
75. Phua KB, Quak SH, Lim FS, Goh P, Teoh YL, Datta SK, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio and haemophilus influenzae type b vaccine in a placebo-controlled rotavirus vaccine study. *Ann Acad Med Singap*. 2008 Jul;37(7):546-53.

76. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Thollot F, et al. Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe. *Vaccine*. 2010 Jul 19;28(32):5272-9.
77. Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE, Dallas MJ, Boslego JW, DiNubile MJ, et al. Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Mar;26(3):221-7.
78. Steele AD, Reynders J, Scholtz F, Bos P, de Beer M, Tumbo J, et al. Comparison of 2 different regimens for reactogenicity, safety, and immunogenicity of the live attenuated oral rotavirus vaccine RIX4414 coadministered with oral polio vaccine in South African infants. *J Infect Dis*. 2010 09/02;202:S93-100.
79. Goveia MG, DiNubile MJ, Dallas MJ, Heaton PM, Kuter BJ, REST Study Team. Efficacy of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine based on breastfeeding frequency. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Jul;27(7):656-8.
80. Gardner B, Davies A, McAteer J, Michie S. Beliefs underlying UK parents' views towards MMR promotion interventions: A qualitative study. *Psychol , Health Med*. 2010 Mar;15(2):220-30.
81. Patel MM, Janssen AP, Tardif RR, Herring M, Parashar UD. A qualitative assessment of factors influencing acceptance of a new rotavirus vaccine among health care providers and consumers. *BMC Pediatrics*. 2007;7:32.
82. Benin AL, WislerScher DJ, Colson E, Shapiro ED, Holmboe ES. Qualitative analysis of mothers' decision-making about vaccines for infants: The importance of trust. *Pediatrics*. 2006 May;117(5):1532-41.
83. Senier L. 'It's your most precious thing': Worst-case thinking, trust, and parental decision making about vaccinations. *Sociological Inquiry*. 2008;78(2):207,207-229.
84. Sporton RK, Francis S. Choosing not to immunize: Are parents making informed decisions? *Fam Pract*. 2001 Apr;18(2):181-8.
85. Tickner S, Leman PJ, Woodcock A. Parents' views about pre-school immunization: An interview study in Southern England. *Child Care, Health & Development*. 2010 Mar;36(2):190-7.
86. Mast TC, DeMuro-Mercon C, Kelly CM, Floyd LE, Walter EB. The impact of rotavirus gastroenteritis on the family. *BMC Pediatr*. 2009 Feb;6(9):11.
87. Skea ZC, Entwistle VA, Watt I, Russell E. 'Avoiding harm to others' considerations in relation to parental measles, mumps and rubella (MMR) vaccination discussions - an analysis of an online chat forum. *Soc Sci Med*. 2008;67(9):1382-90.
88. Smailbegovic MS, Laing GJ, Bedford H. Why do parents decide against immunization? the effect of health beliefs and health professionals. *Child: Care, Health and Development*. 2003 Jul;29(4):303-11.

89. Allaert F, Blanc A, Megard Y, Bertrand I. Parents' attitudes towards varicella vaccination acceptance in France and Germany: Effect of vaccine recommendation and reimbursement (a survey). *Journal of Public Health*. 2009 Apr;17(2):71-6.
90. Setbon M, Raude J. Factors in vaccination intention against the pandemic influenza A/H1N1. *Eur J Public Health*. 2010 Oct;20(5):490-4.
91. Daley MF, Crane LA, Chandramouli V, Beaty BL, Barrow J, Allred N, et al. Misperceptions about influenza vaccination among parents of healthy young children. *Clin Pediatr*. 2007 Jun;46(5):408-17.
92. Trauth JM, Zimmerman RK, Musa D, Mainzer H, Nutini JF. Do beliefs of inner-city parents about disease and vaccine risks affect immunization? *J Natl Med Assoc*. 2002 Sep;94(9):820-32.
93. Stefanoff P, Mamelund S-, Robinson M, Netterlid E, Tuells J, Bergsaker MAR, et al. Tracking parental attitudes on vaccination across European countries: The vaccine safety, attitudes, training and communication project (VACSATC). *Vaccine*. 2010 August;28(35):5731-7.
94. Holstein BE, Iversen L, Søndergaard Kristensen T. Sygdoms- og sundhedsadfærd. In: *Medicinsk Sociologi*. 4. udgave ed. FADLs Forlag; 1997. p. 191-205.
95. Sansom SL, Barker L, Corso PS, Brown C, Deuson R. Rotavirus vaccine and intussusception: How much risk will parents in the United States accept to obtain vaccine benefits?. *Am J Epidemiol*. 2001 Dec 1;154(11):1077-85.
96. Ogden J. *Health psychology: A textbook*. 3rd edition ed. England: Open University Press; 2004.
97. Gellatly J, McVittie C, Tiliopoulos N. Predicting parents' decisions on MMR immunisation: A mixed method investigation. *Fam Pract*. 2005 Nov;22(6):658-62.
98. Notat Om Formålet Med Børnevaccinationsprogrammet, Hearing Before the Sundhedsstyrelsen Det Borgernære Sundhedsvæsen of the Sigrid Poulsen, , (17. februar, 2012).
99. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of rotavirus disease: Guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2007 Jan;119(1):171-82.
100. Cortese MM, Parashar UD. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recommendations & Reports*. 2009;58(RR-2):1-25.
101. Fay KE, Lai J, Bocchini JA. Update on childhood and adolescent immunizations: Selected review of US recommendations and literature: Part 1. *Curr Opin Pediatr*. 2011 Aug;23(4):460-9.
102. Middleton DB, Zimmerman RK, Mitchell KB. Vaccine schedules and procedures, 2007. *J Fam Pract*. 2007 Feb;56(2 Suppl Vaccines):S47-60,C4-8.



103. Feijo RB, Cunha J, Krebs LS. Vaccination schedule for childhood and adolescence: Comparing recommendations. *J Pediatr*. 2006 Jul;82(3 Suppl):S4-14.
104. Asch-Goodkin J. Your ever-present practice challenge: Keeping the immunization level high. *Contemp Pediatr*. 2006 08;23(8):72.
105. Bines JE, Patel M, Parashar U. Assessment of postlicensure safety of rotavirus vaccines, with emphasis on intussusception. *J Infect Dis*. 2009 Nov 1;200(Suppl 1):S282-90.
106. Kapikian AZ, Simonsen L, Vesikari T, Hoshino Y, Morens DM, Chanock RM, et al. A hexavalent human rotavirus-bovine rotavirus (UK) reassortant vaccine designed for use in developing countries and delivered in a schedule with the potential to eliminate the risk of intussusception. *J Infect Dis*. 2005 Sep 1;192(Suppl 1):S22-9.
107. Vesikari T, Karvonen A, Forrest BD, Hoshino Y, Chanock RM, Kapikian AZ. Neonatal administration of rhesus rotavirus tetravalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Feb;25(2):118-22.
108. Tagliabue A. Mucosal delivery of enteric vaccines. *Vaccines: Children and Practice*. 2003;6(2):32-4.
109. Nasjonalt folkehelseinstitutt. Anbefalinger om bruk av rotavirusvaksine i norge - rapport fra en arbeidsgruppe. 2011.
110. Statens Offentliga Utredningar. Ny ordning för nationella vaccinationsprogram. 2010.
111. Folkhälsoinstitutet. Folkhälsoinstitutets arbetsgrupps utredning om vaccinering av barn mot rotavirus. Folkhälsoinstitutets publikationer B17/2008; 2008.
112. Nohynek H. Finland introduces rotavirus vaccine into the national vaccination programme in september 2009. *Eurosurveillance*. 2009 Sep;14(35).
113. Bekendtgørelse Om Gratis Vaccination Mod Visse Smitsomme Sygdomme m.v. 903, (5.september, 2008).
114. WHO. Weekly epidemiological record. . 2007;32.
115. WHO vaccine preventable diseases monitoring system 2011 [Internet]. Available from: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm).
116. Innføring av vaksine mot rotavirusinfeksjon [Internet].: Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse og omsorgssektoren; 2012. Available from: <http://www.kvalitetogprioritering.no/Cases+by+year/Innf%C3%B8ring+av+vaksine+mot+rotavirusinfeksjon.14351.cms>.
117. Lesko B. 02.05.2012;Personlig kommunikation.
118. Leino T. 09.12.2011;Leder af rotavirus vaccination programmet i Finland.

119. GlaxoSmithKline Inc. Product monograph - rotarix. 2011.
120. Ruiz LP, Anderson EJ, Patel MM. Correspondence: Intussusception risk of rotavirus vaccination. *N Engl J Med.* 2011;365(22):2137.
121. Huppertz H-, Soriano-Gabarro M, Grimprel E, Franco E, Mezner Z, Desselberger U, et al. Intussusception among young children in Europe. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jan;25(1 SUPPL):S22-9.
122. Simonsen L, Viboud C, Elixhauser A, Taylor RJ, Kapikian AZ. More on RotaShield and intussusception: The role of age at the time of vaccination. *J Infect Dis.* 2005 Sep 1;192 Suppl 1:S36-43.
123. Sygesikringens Forhandlingsudvalg, Praktiserende Lægers Organisation P. Profylakseaftalen. 2007.
124. Thulstrup N. 07/12 2011 07.12;personlig kommunikation.
125. Dansk Pædiatrisk Selskab. Anbefaling af rotavirus vaccination i danmark. <http://paediatrici.dk>: Infektionsmedicinsk udvalg og gastroenterologisk udvalg; 2010.
126. Danske Regioner. Konsulent Birgitte Harbo. 22.02.2012.
127. Praktiserende Lægers Organisation PLO. Mailkommentar til MTV om indførelse af rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram. 2012 12.01.
128. GlaxoSmithKline Inc. Kommentarer til forespørgsel i forbindelse med rotavirus MTV. 30.11 2011 30.11.
129. Merck. Produktresumé. 2011.
130. Staat MA. Payne DC. Donauer S. Weinberg GA. Edwards KM. Szilagyi PG. Griffin MR. Hall CB. Curns AT. Gentsch JR. Salisbury S. Fairbrother G. Parashar UD. New Vaccine Surveillance Network (NVSN). Effectiveness of pentavalent rotavirus vaccine against severe disease. *Pediatrics.* 2011 Aug;128(2):e267-75.
131. Christine Brot. Mail. 2011 12.12.
132. Poulsen S. Interview. 2011 10.11.
133. Valentiner-Branth P, Andersen P, Glismann S, Christiansen A, Simonsen J. DI-TE-KI-POL/HIB-vaccination - tilslutning ultimo 2007. *EPI-nyt*, uge 37. 2008.
134. Vesikari T. Matson DO. Dennehy P. Van Damme P. Santosham M. Rodriguez Z. Dallas MJ. Heyse JF. Goveia MG. Black SB. Shinefield HR. Christie CD. Ylitalo S. Itzler RF. Coia ML. Onorato MT. Adeyi BA. Marshall GS. Gothefors L. Campens D. Karvonen A. Watt JP. O'Brien KL. DiNubile MJ. Clark HF. Boslego JW. Offit PA. Heaton PM. Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2006 Jan 5;354(1):23-33.

135. Sanofi Pasteur MSD ApS. Svar på forespørgsel i forbindelse med rotavirus MTV. 30.11 2011 30.11.
136. The Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of Belgian infants (HTA). 2007.
137. The Australian immunisation handbook, 9th edition [Internet]. Available from: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/handbook-cat-chup>.
138. Committee on Infectious D, American Academy of P. Prevention of rotavirus disease: Updated guidelines for use of rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):1412-20.
139. Statistik om almen praksis [Internet]. Available from: [http://www.laeger.dk/portal/page/portal/LAAGERDK/Laegerdk/P\\_L\\_O/Om%20PLO/Tal%20og%20publikationer/Statistik%20om%20almen%20praksis](http://www.laeger.dk/portal/page/portal/LAAGERDK/Laegerdk/P_L_O/Om%20PLO/Tal%20og%20publikationer/Statistik%20om%20almen%20praksis).
140. Folkehelseinstituttet. Rotavirusvaksine. 2011 30.06.
141. WHO. Global advisory committee on vaccine safety. *Weekly Epidemiological Record*. 2007;82:252.
142. WHO. Generic protocol for monitoring impact of rotavirus vaccination on gastroenteritis burden and viral strains. 2008.
143. Fischer TK, Eugen-Olsen J, Pedersen AG, Molbak K, Bottiger B, Rostgaard K, et al. Characterization of rotavirus strains in a danish population: High frequency of mixed infections and diversity within the VP4 gene of P[8] strains. *J Clin Microbiol*. 2005 Mar;43(3):1099-104.
144. Valentiner-Branth P. Telefoninterview. 2011 31.10.
145. Samdal K, Hagen G, Flem E, Klemp M. Kostnadseffektivitet av å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten; 2009. Report No.: 31.
146. Vesikari T, Karvonen A, Puustinen L, Zeng SQ, Szakal ED, Delem A, et al. Efficacy of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004 Oct;23(10):937-43.
147. Nielsen A, Lie HR, Keiding L, Madsen M. Børn sundhed i Danmark. DIKE; 1998.
148. Flem E, Vainio K, Døllner H, Midgaard C, Bosse FJ, Rognlien AW, et al. Rotavirus gastroenteritis in Norway: Analysis of prospective surveillance and hospital registry data. *Scand J Infect Dis*. 2009 10;41(10):753-9.
149. Kristensen L, Sigmund H. Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering. MTV. Danmark: Sundhedsstyrelsen; 2007 2007.

150. Arbejdsbevægelsens Erhvervsråd. Analyse af danskernes arbejdstid: Stor stigning i arbejdstiden de sidste to år. Arbejdsbevægelsens Erhvervsråd; 2008 18. juni 2008.
151. Rozenbaum M.H. Mangen M.J. Giaquinto C. Wilschut J.C. Hak E. Postma M.J. Consensus Group on Dutch Rotavirus Vaccination (CoRoVa-Group). Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in the Netherlands; the results of a consensus model. *BMC Public Health*. 2011 2011;11:462.
152. Weycker D, Sofrygin O, Kemner JE, Pelton SI, Oster G. Cost of routine immunization of young children against rotavirus infection with rotarix versus RotaTeq. *Vaccine*. 2009 06 Aug 2009;27(36):4930-7.
153. Mangen MJ, van Duynhoven YT, Vennema H, van Pelt W, Havelaar AH, de Melker HE. Is it cost-effective to introduce rotavirus vaccination in the Dutch national immunization program? *Vaccine*. 2010 Mar 19;28(14):2624-35.
154. Bilcke J, Van Damme P, Beutels P. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Exploring caregiver(s) and “no medical care” disease impact in Belgium. *Medical Decision Making*. 2009 Jan-Feb;29(1):33-50.
155. Bilcke J, Beutels P, De Smet F, Hanquet G, Van Ranst M, Van Damme P. Cost-effectiveness analysis of rotavirus vaccination of Belgian infant. *Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE)*; 2007.
156. Goossens LM, Standaert B, Hartwig N, Hovels AM, Al M. The cost-utility of rotavirus vaccination with rotarix (RIX4414) in the Netherlands. *Vaccine*. 2008;26(8):1118-27.
157. Newall AT, Beutels P, Macartney K, Wood J, Macintyre CR. The cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Australia. *Vaccine*. 2007;25(52):8851-60.
158. Melliez H, Levybruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S, Yazdanpanah Y. Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France. *Vaccine*. 2008;26(5):706-15.
159. Jit M, Edmunds WJ. Evaluating rotavirus vaccination in England and Wales. part II. the potential cost-effectiveness of vaccination. *Vaccine*. 2007;25(20):3971-9.
160. Standaert B, Marocco A, Assael B, Gabutti G, Guarino A, Lopalco PL, et al. Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination with Rix4414 in Italy. *PharmacoEconomics - Italian Research Articles*. 2008;10(1):23-35.
161. Martin A, Batty A, Roberts JA, Standaert B. Cost-effectiveness of infant vaccination with RIX4414 (rotarix) in the UK. *Vaccine*. 2009;27(33):4520-8.
162. Standaert B, Perez N, Tehard B, Colin X, Detournay B. Cost-effectiveness analysis of vaccination against rotavirus with RIX4414 in France. *Appl Health Econ Health Policy*. 2008;6(4):199-216.
163. Shim E, Galvani AP. Impact of transmission dynamics on the cost-effectiveness of rotavirus vaccination. *Vaccine*. 2009 Jun 19;27(30):4025-30.

164. Panatto D, Amicizia D, Ansaldi F, Marocco A, Marchetti F, Bamfi F, et al. Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the province of Genoa (Northern Italy). *Vaccine*. 2009;27(25-26) (pp 3450-3453):ate of Pubaton: 26 May 2009.
165. Bilcke J, Van Damme P, Beutels P. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination: Exploring caregiver(s) and “no medical care” disease impact in Belgium. *Medical Decision Making*. 2009 Jan-Feb;29(1):33-50.
166. Milne RJ, Grimwood K. Budget impact and cost-effectiveness of including a pentavalent rotavirus vaccine in the New Zealand childhood immunization schedule. *Value Health*. 2009;12(6):888-98.
167. Bilcke J, Beutels P. Reviewing the cost effectiveness of rotavirus vaccination: The importance of uncertainty in the choice of data sources. *Pharmacoeconomics*. 2009;27(4):281-97.
168. Soares-Weiser K, MacLehose H, Ben-Aharon I, Goldberg E, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: Vaccines in use. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2010 May;12(5):008521.
169. Dennehy PH, Goveia MG, Dallas MJ, Heaton PM. The integrated phase III safety profile of the pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *International Journal of Infectious Diseases*. 2007 Dec 2007;11(SUPPL. 2):S36-42.
170. Lepage P, Vergison A. Prevention of childhood rotavirus disease through the use of rotarix and RotaTeq vaccines. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2007 Dec;7(12):1881-92.
171. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006 Jan 5;354(1):11-22.
172. Paulke-Korinek M, Rendi-Wagner P, Kundi M, Kronik R, Kollaritsch H. Universal mass vaccination against rotavirus gastroenteritis: Impact on hospitalization rates in Austrian children. *Pediatr Infect Dis J*. 2010 Apr;29(4):319-23.
173. Muhsen K, Chodick G, Goren S, Shalev V, Cohen D. The uptake of rotavirus vaccine and its effectiveness in preventing acute gastroenteritis in the community. *Vaccine*. 2010 10 Dec 2010;29(1):91-4.
174. Kvale S, Brinkmann S. Interview – introduktion til et håndværk. København: Hans Reitzels forlag; 2009.; 2009.
175. Halkier B. Fokusgrupper. Frederiksberg: Samfundslitteratur & Roskilde Universitetsforlag; 2003.
176. Brown KF, Kroll JS, Hudson MJ, Ramsay M, Green J, Vincent CA, et al. Omission bias and vaccine rejection by parents of healthy children: Implications for the influenza A/H1N1 vaccination programme. *Vaccine*. 2010 Jun;28(25):4181-5.

177. Kim SS, Frimpong JA, Rivers PA, Kronenfeld JJ. Effects of maternal and provider characteristics on up-to-date immunization status of children aged 19-35 months. *Am J Public Health*. 2007 Feb;97(2):259-66.
178. Samad L, Tate AR, Dezateux C, Peckham C, Butler N, Bedford H, et al. Differences in risk factors for partial and no immunisation in the first year of life: Prospective cohort study. *BMJ*. 2006 Jun;332(7553):1312-3.
179. Brownlie J, Howson A. 'Leaps of faith' and MMR: An empirical study of trust. *Sociology*. 2005;39(2):221,221-239.
180. WHO vaccine preventable diseases monitoring system [Internet]: WHO; 2011 [updated 3 October; cited 05.01.2012]. Available from: [http://apps.who.int/immunization\\_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm](http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm).
181. Malterud K. Kvalitative metoder i medisinsk forskning - forutsetninger, muligheter og begrensninger. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2002;25(122):2468
182. Malterud K. Qualitative research: Standards, challenges, and guidelines. *Lancet*. 2001 August 11;358:483.
183. Update on Recommendations for the Use of Rotavirus Vaccines [Internet]: FDA US Food and Drug Administration; 2010 [updated 14 May; cited 28.02.2012]. Available from: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm212140.htm>
184. EMA press release [Internet]: European medicines Agency confirms positive benefit-risk balance of Rotarix; 2010 [updated July 22.; cited 28.02.2012]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/07/news\\_detail\\_001059.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/07/news_detail_001059.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
185. Sundhedsstyrelsen. Børnevaccinationsprogrammet i Danmark. Sundhedsstyrelsen. August 2000. Danmark.
186. Public Affairs & Analyse ”personlig meddelelse, Public Affairs & Analyse, HK Danmark”.
187. Økonomisk redegørelse, Finansministeriet august 2009

## Bilag 1 Introduktion til litteraturvurdering

Det er et krav i forbindelse med udarbejdelse af MTV-rapporter, at konklusionerne bygger på en systematisk og kritisk gennemgang af de studier, der kan bidrage til at belyse MTV'ens overordnede formål. Derfor har også den litteratur, som ligger til grund for besvarelsen af MTV-spørgsmålene i denne MTV-rapport, gennemgået en systematisk litteraturvurdering foretaget af de eksperter, som har deltaget i projektgruppen.

En systematisk litteraturvurdering består af en proces, som starter med en litteratursøgning for idéelt set at finde al den litteratur, som potentielt kan besvare MTV-spørgsmålene. Dernæst foretages en sortering af litteraturen for at finde den mest relevante litteratur. Endelig foretages en litteraturvurdering for at sikre, at den metodiske kvalitet af de udvalgte studier indgår i overvejelserne, når MTV-spørgsmålene besvares, så projektgruppens medlemmer er bevidste om studierne styrker og svagheder.

For en generel beskrivelse af litteratursøgningen i relation til MTV henvises til Metodehåndbog for Medicinsk Teknologivurdering (149).

Nedenfor beskrives de generelle processer for sortering og vurdering af henholdsvis kvantitative og kvalitative studier i denne rapport. De mere konkrete oplysninger om samt dokumentation for litteraturvurderingen til denne rapport findes i Bilag 3-6.

### Bilag 1a Vurdering af kvantitative studier

Der er primært søgt efter sekundærlitteratur (systematiske review) for at drage nytte af gennemgået litteratur på området. Såfremt der fandtes systematiske review, som kunne besvare (nogle af) de MTV-spørgsmål, som var formuleret, blev disse udvalgt til litteraturvurdering. Hvis der ikke blev fundet systematiske review i den første søgning, eller hvis der var MTV-spørgsmål, som ikke blev besvaret af de systematiske review, blev der søgt efter primærlitteratur for at besvare disse spørgsmål.

Når resultaterne af litteratursøgningen (efter sekundær- eller primærlitteratur) foreligger, er det første nødvendige skridt at sortere litteraturen ved at vurdere om studierne er relevante i forhold til de på forhånd opstillede in- og eksklusionskriterier. In- og eksklusionskriterierne er opstillet med henblik på at sikre, at det er de relevante studier, som udvælges til at besvare MTV-spørgsmålene. Den første sortering foregår ved at vurdere titler og abstracts for de fundne studier. Her kan en del studier sorteres fra, da det på dette begrænsede grundlag er muligt at afgøre, at de ikke lever op til de opstillede kriterier. Den næste sortering foregår ved at vurdere de fulde artikler for her at finde mere information, som kan afgøre, om studierne lever op til kriterierne. Efter at have sorteret litteraturen i disse to runder har man identificeret de studier, som potentielt kan bidrage til at besvare MTV-spørgsmålene.

Når litteraturen er udvalgt, foretages den egentlige litteraturvurdering. Formålet med litteraturvurderingen er at sikre, at studierne har en sådan kvalitet, at de meningsfyldt kan besvare MTV-spørgsmålene, samt at studierne styrker og svagheder indgår, når projektgruppen skal tage stilling til, hvor stærk evidensen er. Kvaliteten vurderes ved, at et medlem af projektgruppen udfylder en checkliste for hvert enkelt studie. I checklisten skal tages stilling til, om studiet lever op til en række metodiske kvalitetskrav. Checklisterne findes i versioner til vurdering af: 1) systematiske review og metaanalyser, 2) randomiserede kliniske undersøgelser, 3) kohorteundersøgelser, 4) case-kontrol-

undersøgelser samt 5) undersøgelser af diagnostiske tests. Checklisterne forefindes på Sundhedsstyrelsens hjemmeside. På baggrund af udfyldelsen af checklisterne tages der stilling til, om det enkelte studie evt. har så dårlig en metodisk kvalitet, at det skal ekskluderes. Hvis studiet vurderes at have tilstrækkelig kvalitet til at indgå, har man således et godt indblik i studiets styrker og svagheder i forhold til besvarelsen af MTV-spørgsmålet.

Udover at vurdere den metodiske kvalitet skal studierne evidensgraderes. Dette sker med udgangspunkt i "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (Bilag 1b).

Studierne graderes her efter studiedesign, da studiedesignet har stor betydning for studiernes mulighed for at kunne sige noget om en interventions effekt. Svagheden ved at bruge ovenstående skema er dog, at studiernes kvalitet ikke har betydning for, på hvilket evidensniveau et studie placeres. Evidensniveauet siger derfor udelukkende noget om studiets design, ikke om studiets metodiske kvalitet.

For at dokumentere litteraturvurderingen og for at gøre resultaterne tilgængelige for læseren samles resultaterne i to forskellige skemaer, som indgår i bilagsmaterialet:

#### **Samlet bedømmelse af studiernes kvalitet**

Når checklisterne er udfyldt for alle studier, som kan bidrage til at besvare et specifikt MTV-spørgsmål, samles vurderingerne i skemaet "Samlet bedømmelse af studiernes kvalitet", som giver et overblik over den metodiske kvalitet på tværs af de studier, som bidrager til besvarelsen af et MTV-spørgsmål. I skemaet vurderes omfanget af evidensen, anvendelighed, generaliserbarhed, overensstemmelse, klinisk effekt, andre faktorer, evidensangivelse samt anbefaling

#### **Evidenstabel**

Når checklisterne er udfyldt for alle studier, samles de i en evidensstabel, som giver en skematisk oversigt over samtlige studier med en beskrivelse af studiets formål, design, studieperiode, population og resultater samt med angivelse af evidensniveau og kritiske kommentarer til den metodiske kvalitet. Dette sikrer et hurtigt overblik, hvor samtlige studier er kort beskrevet og samlet i en oversigtstabel.

Disse to typer af skemaer kan findes i følgende bilag for hhv. teknologi, borger, organisation og økonomi.



## Bilag 1b Evidensniveauer og styrkegraderinger

### Evidensniveauer og styrkegraderinger af anbefalinger

Anbefaling	Evidensniveau	Behandling/forebyggelse	Prognose	Diagnose	Sundhedsøkonomisk analyse	
A	1a	Systematisk review eller metaanalyse af homogene randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af prospektive kohorte studier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 diagnostiske studier eller en klinisk beslutningsregel, der er valideret på en testpopulation.	Systematisk review af homogene niveau 1 økonomiske studier.	
	1b	Randomiseret kontrolleret forsøg.	Prospektivt kohortestudie med > 80% followup.	Uafhængig blind sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyse, der sammenligner alle alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.	
	1c	Absolut effekt. ("Alt eller intet").	Absolut effekt ("Alt eller intet").	"Patognomoniske" testresultater.	Klart god eller bedre, men billigere. Klart dårlig eller værre, men dyrere. Klart bedre eller værre, men til samme pris.	
B	2a	Systematisk review af homogene kohortestudier.	Systematisk review af homogene retrospektive kohortestudier eller af ubehandlede kontrolgrupper fra randomiserede kontrollerede forsøg.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 diagnostiske studier.	Systematisk review af homogene niveau 1 og 2 økonomiske studier.	
	2b	Kohortestudie.	Retrospektivt kohortestudie eller den ubehandlede kontrolgruppe fra et randomiseret kontrolleret forsøg eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Uafhængig sammenligning af ikke-konsekutive patienter eller et snævert spektrum af patienter, som alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten eller en klinisk beslutningsregel, som ikke er valideret i en testpopulation.	Analyse, der sammenligner et mindre antal alternative kliniske resultater med hensyn til relevante omkostninger, og som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.	
	2c	Databasestudier.	Databasestudier.			
	3a	Systematisk review af case-control undersøgelser.				
	3b	Case-control undersøgelse.		Uafhængig sammenligning af konsekutive patienter med relevant klinisk problemstilling, men hvor ikke alle har fået udført både den undersøgte diagnostiske test og referencetesten.	Analyser uden præcise opgørelser for relevante omkostninger, men som også omfatter en sensitivitsanalyse med hensyn til variation af klinisk vigtige variable.	
C	4	Opgørelser, kasuistikker.	Opgørelser, kasuistikker.	Referencetesten er ikke anvendt blindt og uafhængigt.	Analyse uden sensitivitsanalyse.	
D	5	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering, eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering eller baseret på patofysiologi, laboratorieforskning eller tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering eller baseret på tommelfingerregler.	Ekspertmening uden eksplicit kritisk evaluering eller baseret på økonomisk teori.	

Udarbejdet efter "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations" (May 2001) [http://www.cebm.net/levels\\_of\\_evidence.asp#levels](http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp#levels)

## Bilag 1c Formidling af evidensstyrken bag MTV'ens konklusioner

For at give læseren et klart indtryk af, hvilken evidensstyrke, der ligger bag rapportens konklusioner, er der anvendt enslydende ordbrug i de kapitler, der bygger på vurdering af kvantitative studier. Der anvendes følgende kategorier:

- God evidens (i udgangspunktet svarende til evidensniveau 1a-1c i Bilag 1b)
- Moderat evidens (i udgangspunktet svarende til evidensniveau 2a-3b i Bilag 1b)
- Svag evidens (i udgangspunktet svarende til evidensniveau 4-5 i Bilag 1b)

Bedømmelse af hvilken kategori, der anvendes i de enkelte konklusioner, omfatter en vurdering af de studier, som underbygger konklusionens studiedesign, kritisk stillingtagen til studiernes kvalitet samt stillingtagen til studiernes betydning for (klinisk) praksis.

Det er vigtigt at påpege, at det ikke alene er studierne design, som ligger bag vurderingen af, hvilken af ovenstående kategorier, der anvendes i MTV'en. Det vil sige, at fem randomiserede studier ikke automatisk udløser kategorien god evidens. Tværtimod kan randomiserede studier have en dårlig kvalitet eller konklusionerne i studierne kan have begrænset klinisk relevans. Det betyder, at der i stedet må anvendes betegnelsen svag eller moderat evidens.

Beslutning om hvilken kategori, der anvendes i MTV'en er truffet af de eksperter, som har udført litteraturvurderingen i relation til de enkelte MTV-spørgsmål. Eksperterne har vurderet, om den samlede dokumentation er tilstrækkelig til at falde inden for den kategori, som studiedesignet i udgangspunktet tilsiger, eller om der er af forskellige årsager skal anvendes en lavere kategori.

## Bilag 1d Vurdering af kvalitative studier

Udvælgelse af den kvalitative litteratur sker gennem litteratursøgninger. Det er dog mindre udbredt inden for den humanistiske og samfundsvidenskabelige tradition at benytte terminologien sekundærlitteratur og primærlitteratur. I stedet findes der inden for denne forskningstradition monografier, tematiske antologier, artikler, der baserer sig på primær forskning samt teoretiske artikler. Eksempler på sekundær litteratur er synteser af kvalitative studier (SKS)<sup>10</sup>. Den kvalitative litteraturs karakter og den måde, der arbejdes med kvalitativ forskning, betyder, at litteraturen ikke udelukkende kan identificeres gennem systematiske søgninger, men i stedet må udvælges tematisk og strategisk i lyset af emnets karakter.

Selve processen er hermed i store træk tilrettelagt, så den svarer til processen for kvantitativ litteraturvurdering, men redskaberne er udarbejdet med særligt henblik på kvalitative studier. Checklisten, som anvendes, er udarbejdet af Kirsti Malterud. Checklisten inkluderer en vurdering af studiets problemstilling, refleksivitet, metode og design, produktion af data, teoretisk ramme, analyse, resultater, diskussion, præsentation samt referencer. For baggrundoplysninger om checklisten henvises til artikler af Kirsti Malterud (181,182). Med udgangspunkt i checklisten er udarbejdet et skema til samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet, som – igen på den kvalitative forsknings egne præmisser – samler vurderingen af den metodiske kvalitet af de studier, som anvendes til at besvare et MTV-spørgsmål. I skemaet vurderes omfanget af studier og deres metodiske kvalitet, overførbarhed, overensstemmelse, studiedesignets betydning for resultater samt konklusion. Også de kvalitative studier samles i en evidensstabel for at give en oversigt over de studier, der danner baggrund for besvarelsen af MTV-

<sup>10</sup> For nærmere beskrivelse se Sundhedsstyrelsens Metodehåndbog for medicinsk teknologivurdering (149)

spørgsmålene. I evidens Tabellen fokuseres på studiets formål, studiedesign/teoretiske perspektiver, studieperiode, empiriske grundlag, resultater samt kritiske kommentarer til den metodiske kvalitet. Til forskel fra vurderingen af de kvantitative studier evidensgraderes de kvalitative studier ikke, da den kvalitative forskning kvalificeres og kategoriseres ud fra andre principper, end der ligger til grund for "Oxford Centre for Evidence-Based Medicine Levels of Evidence and Grades of Recommendations." Som beskrevet foretager forfatterne i stedet en kvalitativ vurdering af studierne, hvor kriterierne fra skema til samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet indgår.

## Bilag 2 Litteratursøgning

Der er for denne MTV-rapport foretaget en overordnet søgning på sekundær litteratur. Derefter er der foretaget supplerende søgninger efter primær litteratur for hvert af de fire aspekter, teknologi, borger, organisation og økonomi.

Søgningerne er foretaget af Birgitte Holm Petersen, Sundhedsstyrelsens Bibliotek. Alle søgningerne er foretaget i perioden juli 2011 til april 2012. De specifikke søgestrategier og søgeprotokoller for alle søgninger kan rekvireres fra Sundhedsstyrelsen.

Oversigt over de i alt seks litteratursøgninger:

Søgning efter sekundær litteratur for hele området (Bilag 2a) ↓	Søgning efter sekundær og primær litteratur for borgeraspektet (Bilag 2e)
Søgning efter primær litteratur ↓	
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Teknologi: Søgning efter effectiveness (Bilag 2b)</li> <li>■ Teknologi: Søgning efter interaktioner (Bilag 2b)</li> <li>■ Organisation (Bilag 2c)</li> <li>■ Økonomi (Bilag 2d)</li> </ul>	

### Bilag 2a Søgning efter sekundær litteratur for hele området

Aspekt og søgedato	Søgning efter sekundær litteratur for hele området – 15. september 2011
Søgetermer	Dansk: rotavirus, vaccine, vaccination Norsk: rotavirus, vaksine, vaksinasjon Svensk: rotavirus, vaccin, vacciner Engelsk: rotavirus, rotavirus infection, diarrhea, vaccines, vaccination, child, infant Alle termer er søgt primært som kontrollerede termer, men enkelte termer er søgt i ental og flertal, som fritekst.
Inklusions- og eksklusionskriterier	Engelsk og nordiske Fra januar 2000 til juli 2011 Børn 0-12 år Vestlige lande, USA, Canada og Australien, Bemærk: Denne afgrænsning gælder kun for den overordnede søgning
Databaser	HTA-databasen The Cochrane library USA - AHRQ, VATAP Australien - AHTA UK - NHSC, NHS Norge - Kunnskapcenteret Sverige - SBU Sverige - SweMed Danmark - Netpunkt Danmark - DSI EMBASE Medline

## Bilag 2b Søgning efter primær litteratur - Teknologi

Aspekt og søgedato	Teknologiaspektet – effectiveness - 20. december 2011
Søgetermer	Rotavirus, Diarrhea, Gastroenteritis, Vaccines, Rotavirus Vaccines, Vaccination, Immunization, Immunisation, Immunization Programs, Immunization Schedule, immunisation schedule, Immunization Programs, vaccination, effectiveness, treatment outcome, efficacy
Inklusions- og eksklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sprogafgrænsning</li> <li>■ Tidsafgrænsning</li> <li>■ Population</li> <li>■ Dokumenttype</li> </ul>	Engelsk, dansk, finsk, norsk, svensk 2009 – december 2011 Børn 0 – 6 år Primære studier
Databaser	Medline Embase Cinahl

Aspekt og søgedato	Teknologiaspektet – interaktioner- 27. januar 2012
Søgetermer	Rotavirus, Diarrhea, Gastroenteritis, Vaccines, Rotavirus Vaccines, Vaccination, Immunization, Immunisation, Immunization Programs, Immunization Schedule, immunisation schedule, Immunization Programs, vaccination, drug interaction, interaction, vaccine interaction, vaccines inactivated, vaccines combined
Inklusions- og eksklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sprogafgrænsning</li> <li>■ Tidsafgrænsning</li> <li>■ Population</li> <li>■ Dokumenttype</li> </ul>	Engelsk, dansk, finsk, norsk, svensk 2009 – december 2011 Børn 0 – 6 år Primære studier
Databaser	Medline Embase Cinahl

## Bilag 2c Søgning efter primær litteratur – Organisation

Aspekt og søgedato	Organisationsaspektet – 22. november 2011
Søgetermer	Rotavirus, diarrhea, gastroenteritis, vaccines, rotavirus vaccines, vaccination, immunization, immunisation, immunization programs, immunization schedule, immunisation schedule, immunization programs, organisation, organization, administration, Organization and Administration”, organization and management
Inklusions- og eksklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sprogafgrænsning</li> <li>■ Tidsafgrænsning</li> <li>■ Population</li> <li>■ Dokumenttype</li> </ul>	Engelsk, dansk, finsk, norsk, svensk Januar 2000 – november 2011 Børn 0 – 12 år Primære studier
Databaser	Medline Embase Cinahl

## Bilag 2d Søgning efter primær litteratur - Økonomi

Aspekt og søgedato	Økonomiaspektet – 23. november 2011
Søgetermer	Rotavirus, diarrhea, gastroenteritis, vaccines, rotavirus vaccines, vaccination, immunization, immunisation, immunization programs, immunization schedule, immunisation schedule, immunization programs, cost, "costs and cost analysis", cost effectiveness, cost-benefit analysis, economics
Inklusions- og eksklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sprogafgrænsning</li> <li>■ Tidsafgrænsning</li> <li>■ Population</li> <li>■ Dokumenttype</li> </ul>	Engelsk, dansk, finsk, norsk, svensk Januar 2009 – november 2011 Børn 0 – 6 år Primære studier
Databaser	Medline Embase Cinahl

## Bilag 2e Søgning efter sekundær og primær litteratur - Borger

Aspekt og søgedato	Borgeraspektet – 5. oktober 2011
Søgetermer	Rotavirus, diarrhea, gastroenteritis, vaccines, rotavirus vaccines, vaccination, immunization, immunisation, immunization programs, immunization schedule, immunisation schedule, immunization programs, parent-child relations, attitude, parents, parental attitudes, patient Acceptance of Health Care, acceptance, relations, family relations, parental behaviour, attitude to health, attitude to illness, family attitude, beliefs, perception, social perception, risk perception, experience, coping behavior, coping, behaviour, parental involvement, parental expectations
Inklusions- og eksklusionskriterier <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Sprogafgrænsning</li> <li>■ Tidsafgrænsning</li> <li>■ Population</li> <li>■ Dokumenttype</li> </ul>	Engelsk, nordiske sprog 2000 til oktober 2011 Børn 0-18 år Meta-analyser, RCT, reviews og systematiske reviews Bemærk: Dette søgekriterium gælder kun for søgningen i Embase
Databaser	Medline Embase Cinahl Psycinfo Sociological Abstracts (Søgningen i Sociological abstract er foretaget af Psykiatrisk Forsking Bibliotek, Århus)

## Bilag 2f Opfølgende litteratursøgning

Der er foretaget opfølgende søgning på alle aspekter i april 2012. Den opfølgende søgning dækker 2011 og frem til april 2012. Der er søgt med samme profiler som ved de foregående søgninger, men pga. meget få fund ved den oprindelige søgning er der ikke lavet opfølgende søgning i databasen Sociological Abstract.

Der blev identificeret 59 artikler, som på baggrund af titler opfyldte MTV-rapportens inklusionskriterier. Blandt disse var en opdatering af Cochranereviewet (51), som indgår i MTV-rapporten, samt nogle af de studier, der er inkluderet i som håndplukkede artikler. Ingen af de øvrige fund gav anledning til ændring i rapportens konklusioner.

## Bilag 3 Teknologi

Bilag 3a Evidenstabel til de artikler, som besvarer MTV-spørgsmål 1

Følgende kvantitative artikler understøtter og perspektiverer MTV-spørgsmål 1 vedr. evidens for, at rotavirus har effekt på hyppighed og sværhedsgrad af rotavirusinfektion (efficacy):

- Soares-Weiser 2012
- Vesikari 2008
- Vesikari 2006
- Dennehy 2007
- Hale 2009
- Lepage 2007
- Vesikari 2009
- Vesikari 2007
- Ruiz-Palacios 2006

MTV-spørgsmål 1: Hvilken evidens er der for, at rotavirusvaccination har effekt på hyppighed og sværhedsgrad af rotavirusinfektion (efficacy)?

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Soares-Weiser. Cochrane 2012 (168)	Gennemgang af evidens for rotavirusvacciner på markedet	Systematisk meta-analyse	1966- oktober 2011	31 studier undersøgte Rotarix. 12 studier RotaTeq, i alt 190 551 deltagere	Både Rotarix og RotaTeq blev fundet effektive til at beskytte mod diarré pga. rotavirus af enhver sværhedsgrad, al diarré og hospitaliseringer samt lægekonsultation er utrolig takt. Få data vedr. Rotarix og all-cause diarré	Særdeles stærkt studie. Fundet en del bias i især de mindre studier fra trialdata-baser, men den samlede konklusion er utrolig overbevisende hvad angår effekt på hyppighed og sværhedsgrad. Udtaler sig ikke om samlet sygelighed	1a



Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Vesikari T. 2008 (52)	At udforme europæiske evidensbaserede guidelines for anvendelsen af Rotarix og/eller RotaTeq	Systematisk review, der er "oversat" til rekommendationer/guidelines. Evidensniveau for hver enkelt anbefaling er anført. Der foreligger grundige evidensstabeller for alle inkluderede studier – herunder for alle spørgsmål for denne MTV	Alle studier (randomiserede og observationelle) publicerede frem til 31. januar 2007. Desuden blev medtaget studier publiceret frem til 31. august 2007, hvis de i forvejen var fremvist i ikke publiceret form af vaccine fremstillere før januar 31- januar 2007	Det handler om studier fra forskellige lande	Guidelines siger at: Vaccineeffekt for alle RGVE inden for 2 år efter vaccination er 68-79 %. Vaccineeffekt for svær RGVE inden for 2 år er 90-98 %. Effekt på RGVE hospitaliseringer og besøg på akut klinikker inden for 2 år er 85-100 %. Vaccination reducerer behov for alle lægebesøg inden for 2 år med 84 - 87 %. For Rotarix blev ikke observeret flere tilfælde af diarre, opkastninger, feber eller irritabilitet. For RotaTeq var der let øgning i diarré og opkast (en af 77 vaccinerede børn inden for 7 dage efter dosis 1), men disse var milde bivirkninger og behøvede ikke lægekonsultation. Ingen forskel mellem vaccinationsgruppe og placebo-gruppe vedr. tarminvagination. Ingen forskel i dødelighed i de to grupper. Både Rotarix og RotaTeq kan administreres sammen med inaktiverede vacciner (for RotaTeq er det dog endnu ikke undersøgt, om det kan gives sammen med meningokok C vaccine). Data er ikke tilstrækkelige data til at vurdere co-administration med oral polio vaccine	Der synes ikke at være taget højde for effectiveness. Der er ikke lavet et samlet estimat over hver enkelt spørgsmål på tværs af de forskellige studier (som det fx gøres i Cochrane reviews). For hver enkelt spørgsmål er der sammenskrevet en klar anbefaling af styrker og svagheder for dette spørgsmål	(1a) Der er ikke tale om sammenligning af ensartede randomiserede studier, men der ligger detaljerede evidensstabeller i appendix

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidens-vurdering
Vesikari 2006 (66)	RCT af RV5	Dobbelt blindet RCT	April 2001	Raske børn 6-12 uger, 34.000 i hver arm	Reduktion i hospitalisering for GI-4 RV med 95 %	Stor, stærk vurdering af sikkerhed og sikkert mål for effekt. Uklar beskrivelse af blinding, bias og heterogenitet	1b
Dennehy 2007 (169)	At vurdere sikkerhed i forbindelse med RotaTeq vaccination – især med hensyn til invagination og andre alvorlige bivirkninger	RCT + to studier blandt de vaccinerede for at vurdere andre bivirkninger nærmere	Ikke beskrevet	Raske børn i alderen 6-12 uger – fulgt syv, 14 og 42 dage efter vaccination. I substudierne tillige follow-up hver 6. uge op til et år. n=71.799 Substudier: n=1.310 og n=793	Ingen øget forekomst af invagination eller andre alvorlige bivirkninger	Blindet RCT, hvor gruppen af eksperter, der evaluerede evt. invagination-cases ikke kendte til randomiseringen. Uafhængigt DSMB (data safety management board). Meget lavt tab til follow-up – og ikke disproportionelt	1b
Hale 2009 (53)	At sammenligne de to tilgængelige Rotavirus vacciner – RotaTeq og Rotarix mht. effekt og sikkerhed	Review af RCT	Refererer de store grundlæggende trials	Raske børn i alderen 6-13 uger. Flere RCT-studier. Desuden er også omfattet studier på præmaturo og immuncompromit-terede børn	Ingen øget forekomst af invagination eller andre alvorlige bivirkninger – sammenlignelige resultater mht. effekt og sikkerhedsprofil for de to typer vacciner	Samlet gennemgang af de to tilgængelige vacciner. Nævner behovet for flere studier i forhold til at vurdere effekt i "malnourished children" og "poor countries"	1a

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Lepage 2007 (170)	At sammenligne de to tilgængelige Rotavirusvacciner – RotaTeq og Rotarix mht. effekt og sikkerhed, reaktogenicitet, immunogenicitet, efficacy og sikkerhed	Review af RCT	Refererer de store grundlæggende trials	Raske børn i alderen 6-13 uger – Flere RCT-studier	Ingen øget forekomst af invagination eller andre alvorlige bivirkninger. Sammenlignelige resultater mht. effekt og sikkerhedsprofil for de to typer vaccine. Ingen interaktioner med andre vacciner	Problematiserer, at vaccinerne ikke anbefales brugt i catch-up kampagner, da de herved vil blive givet i perioder, hvor invagination er hyppigere spontant forekommende. Anbefaler postmarkering surveillance for invagination. Pointerer ligeledes behov for strain surveillance	1a
Vesikari 2007 (56)	Vurderer effekten af PRV (RotaTeq) Rotavirus vaccine i tre forskellige globale regioner	Raske spædbørn på 6-12 uger blev randomiseret til tre doser RotaTeq eller placebo med follow-up gennem en 2-årig periode. Der vurderedes overall effekt (% beskyttelse mod helsehændelser pga. dokumenteret rotavirus GE) i tre forskellige regioner, herunder to skandinaviske (Finland, Sverige) samt "non-urgent" effekt i en mindre subgruppe (Finland vs. US)	2001-4 (follow-up gennem to år)	57134 børn i 11 lande på tre kontinenter: Europa; n=30.535 (Finland, Sverige, Tyskland, Belgien, Italien), Latinamerika og USA. Subset analysen (n=5.673) foretaget i Finland (n=2271) og US (n=1815)	Der var ikke forskelle i vaccineeffekt mellem de undersøgte regioner (94,7 % i Europa vs 94,5 % overall). I subsetgruppen ("non-urgent health care encounters") var der ikke forskel mellem de to undersøgte lande: Finland 87,2 % vs. US 84,2 %	Bias: forskelle i frekvens af helsehændelser mellem de deltagende regioner – forklaret som forskelle i kultur og praksis i sundhedssektorerne og dermed ikke relevante for resultaterne (formentlig korrekt). Styrker: meget stort patientmateriale, der tillader opdeling af materiale og analyser i subgrupper. Godt design og godt gennemført og analyseret. Der er skandinaviske data. Svagheder: ikke danske data	1b

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Vesikari T. 2007 (55)	At teste effekt af Rotarix hos børn under to år i en europæisk kontekst	Dobbelblindet randomiseret studie	August 2004 – september 2006	Seks europæiske lande: Finland, Tjekkiet, Tyskland, Frankrig, Belgien, Spanien. 2.646 fik RIX4414 og 1.348 fik placebo	Effekt mod al RG: 87,1 %. Effekt mod svær RG: 90,4 %. Effekt mod indlæggelse: 96 %	Flot gennemført RCT under forhold, der ligner danske	1b
Ruiz-Palacios 2006 (171)	At vurdere sikkerhed (fokus på invagination) og effekt (efficacy) af vaccination mod rotavirus (Rotarix)	Klinisk kontrolleret forsøg med en måneds follow-up på sikkerhed og 9-10 måneders follow-up på effekt	5. august 2003 til 12. marts 2004. "Sikkerhedskohorten" blev fulgt indtil 23. juli 2004. Effektkohorten blev fulgt indtil børnene var et år	12 deltagerlande. 11 af disse er latinamerikanske, mens et er europæisk (Finland)	Vaccination har en effekt på 84,7 % for svær rotavirus gastroenteritis og 85,0 % for hospitalsindlæggelse med rotavirus gastroenteritis inden et års alderen. Vaccination har en effekt på 40,0 % for svær gastroenteritis (alle årsager) og 42 % på hospitalisering på grund af gastroenteritis (alle årsager). Vaccinen med Rotarix medfører ikke tarminvagination	Bias: ikke umiddelbart nogle store. Styrker: Stort studie, grundig evaluering af outcome. Svagheder: Efficacy studie, overvægt af børn fra lande med anden sundhed og sygelighed end Danmark. Kunne have været interessant med længere follow-up på efficacy, der mangler data om effectiveness	1b

Følgende kvantitative artikler understøtter og perspektiverer MTV-spørgsmål 1 vedr. evidens for, at rotavirus har effekt på hyppighed og sværhedsgrad af rotavirusinfektion (effectiveness):

- Snelling 2009
- Paulke-Korinek 2010
- Uhlig 2011
- Staat et al. 2011
- Martin-Torres 2011
- Field 2010
- Muhsen 2010
- Payne 2011
- Boom 2010
- Muhsen 2010

MTV-spørgsmål 1: Hvilken evidens er der for, at rotavirus vaccination har effekt på hyppighed og sværhedsgrad af rotavirusinfektion (effectiveness)?

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidens- vurdering
Snelling 2009 (59)	Undersøge vaccinationsstatus hos indlagte børn for diarré pga. rotavirus under udbrud	Case-control	2007	Alice Springs Hospital, børn af oprindelig befolkning.	Der indgik 173 børn indlagt med gastroenteritis og 42 af disse var < 10 måneder. Der blev udvalgt fire kontroller matchet på køn, alder og etnicitet, i alt 166 raske børn. Vaccine efficacy: 77,7 % ved to doser (alle gastroenteritis), 84,5 % ved to doser (bekræftede rotavirus cases)	Utilstrækkelig information om kontrolgruppen, svært at vurdere bias	3b
Paulke-Korinek 2010 (172)	Ændring i rotavirus indlæggelsesmønster over tid	Historisk økologisk studie	2001	11 pædiatriske afdelinger i Østrig, tal ekstrapoleret til hele Østrig via antal pædiatriske senge i hele landet	Estimerede indlæggelsesrater for rotavirus 2/1000 i snit 2001-6 i aldersgruppen 0-12 måneder. 2007 ekskluderet, i 2008 faldt til 0,6/1000	Meget dårlig kvalitet af studiet, mange uklarheder og estimater. Kan ikke anvendes	Uden for kategori

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Uhlig 2011 (65)	Ændring i rotavirus notifikationer efter indførelse af rotavirusvaccine	Før-efter incidens studie	2006-2010	Patientregistre, fødselsregistre, ordinationsregistre	Dækning øget fra 3 % i 2007 til 26 % i 2010. I delstater med lav dækningsgrad (i snit 20 %) var der 20-25 % fald i rotavirus notifikationer fra 2006 til 2010, i stater med høj dækningsgrad (i snit 58 %) var der et fald på 50-75 %	Beskriver trends med usikker årsags-sammenhæng. Men data virker valide og en årsagsvirknings-sammenhæng er sandsynliggjort	4
Staat 2011 (130)	Effectiveness under realife omstændigheder af RotaTeq vaccine	Case-kontrol, kontroller var rotavirus neg Akut Gastro Enteritis (AGE) indlagte børn samt Akut Respiratorisk Infektion (ARI) børn	Januar 2006-Juni 2009	Cases + kontroller var indlagte børn på Rochester, Cincinnati, Rochester hospitaler i USA. 1.660 med AGE, 184 af disse med rotavirus, 613 rotavirus neg børn med AGE, 329 af disse matchede til 159 rotavirus cases. 675 ARI børn blev matchede til 183 rotavirus cases	Vaccine effectiveness (1-OR)X100 = 74 %, 88 % og 87 % for hhv. 1, 2 og 3 doser RotaTeq overfor AGE kontroller og hhv. 73 %, 88 % og 85 % overfor ARI kontroller	Høj kvalitet, gennemskueligt design og dataanalyse, troværdig redegørelse og god diskussion af mulige confoundere, lav risiko for bias	3b
Martin-Torres 2011 (62)	Effectiveness af enhver rotavirusvaccine	Case-kontrol	Oktober 2008 juni 2009	Børn indlagt for gastroenteritis i Spanien. 151 RV cases og 316 umatched AGE kontroller	Blandt indlagte for anden GE var 48 % vaccinerede mod rotavirus. Blandt indlagte for RVGE var kun 7 % vaccinerede. Det giver en vaccine effectiveness (1-OR) x 100 for at forebygge en RVGE episode på 91,5 %, hvis man kun har modtaget en dosis (96,0 % for Rotarix og 85,1 % for RotaTeq). For fuldt vaccinerede var tallene 92,8 % (97,2 % for Rotarix og 84,4 % for RotaTeq)	Mange uklarheder og dårligt beskrevet hvordan cases adskiller sig fra kontroller, svært at vurdere bias, ingen diskussion af mulige confoundere	3b

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Field E 2010 (63)	Vurdere effekten af implementering af RotaTeq vaccination hos børn på indlæggelser på hospital med rotavirus AGE og non-rotativus AGE	Før-efter studie. Opgørelse	2000 – 2008 (bøge år inkl.) Vaccinationsprogram implementeret i 2007	Australien. For vaccinedækning: hele Queensland. For indlæggelse: Queensland Hospital	Vaccinedækning: 3 doser: 73,1 % 2 doser: 12,9 % 1 dosis: 3,6 % Ingen vaccination: 10,4 %  Reduktion i indlæggelser efter et år for børn 0-4 år: 89-94 %	AGE stiger hos 65+ og RVGE stiger hos 20+ i samme periode. Der argumenteres for at det skyldes ændringer i laboratoriemetoder. Kun et års follow-up efter programmet er introduceret	3  Dette er et "før og efter" studie.
Muhsen K 2010 (173)	Beskrive andel af vaccinerede (Rotarix) i en population, hvor vaccination er markedsført, men (endnu) ikke er en del af vaccinationsprogrammet (selvfinansiering). Beskrive effekten på AGE i befolkningen (lægebesøg er registreret)	Kohorte	2007-2009	Israel. Børn med forsikring i et bestemt selskab (Maccabi Healthcare Services), som er det næst største i Israel (1,8 millioner medlemmer). Befolkningen har ikke fået implementeret et vaccinationsprogram, men vaccinen kan købes	Vaccinedækningen er 50 %. Lægebesøg: Vaccinerede har en RR på 0,50 for lægebesøg med AGE i forhold til ikke-vaccinerede. Hvis man kun har fået en enkelt dosis er RR 0,46	Egentligt program ikke indført og deltagelse er afhængig af, at man er medlem af et bestemt forsikringselskab. Høj vaccinedækning trods selvbetaling. Dette studie opgør kun AGE og ikke RVGE. Der er foretaget en stratificering efter socioøkonomisk status, og man finder en større effekt hos høj indkomst i forhold til lav indkomst	2b  Man følger en (forsikrings) kohorte som enten er vaccineret eller ikke vaccineret
Payne DC 2011 (64)	At udføre aktiv overvågning (sentinel surveillance) af RVGE indlæggelser for at vurdere effekt af implementering af vaccinationsprogram	Før- efter studie. Opgørelse	2006 - 2009	USA (Ohio, Tennessee and New York). Vaccinationsdækning estimeret på baggrund af børn indlagt med akut respiratorisk sygdom. Hospitaliseringsraten er estimeres på baggrund af børn indlagt med AGE på bestemte steder med henblik på sentinel surveillance	Vaccinedækning stiger fra 30 % hos 6-11 måneder gamle i 2007 (start af program) til 80,9 % i 2009. I aldersgruppen 6-11 måneder falder den estimerede hospitaliseringsrate pr. 10.000 pga. RVGE fra 20,5 i 2006 (før vaccinationsprogram) til 2,5 i 2009. For 12-23 måneder falder den fra 34,2 til 8,7 og fra 24-35 måneder stiger den fra 8,6 til 16,3	Artiklen refererer til, hvordan det nationale overvågningssystem fungerer.	4  Dette er et "før og efter" studie

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidens- vurdering
Boom 2010 (58)	RotaTeq vaccination blev indført i USA 2006 i det almindelige vaccinationsprogram. Studiet tilstræber at vurdere effektiviteten af vaccinationen	Case-kontrol studie baseret på data fra ét hospital: Texas Children's Hospital. Patienter med a) rotavirus pos GE blev sammenlignet med to kontrolgrupper: b) patienter med rotavirus neg GE og c) patienter med akut respirationsvejsinfektion (ARI). Data vedr. forudgående vaccinationstatus (og antal doser givet) blev registreret. Desuden blev isolaterne genotyperet. Studiet indeholder tilsyneladende data, der også er inkluderet i Boom 2010	Rotavirus sæsonerne 2008 og 2009	Af begge køn i alderen 15 dage til 23 måneder (2008) og 15 dage til 35 måneder (2009), idet de skulle have en alder svarende til intro af vaccinenbefolkning primært af spansk/latinamerikansk afstamning, 386 (56 %) af 686 patienter med GE fik taget fæcesprøve for rotavirus. Heraf udgjorde a) 128 (33 %) rotavirus GE gruppen og b) 67 % rotavirus neg GE gruppen. Gruppen med c) ARI udgjorde 467 patienter	Efficiency var 83-86 % hos børn med tre doser - en smule lavere end det primære vaccinstudie, men rigelig høj til at bekræfte vaccinenes effekt. Efficiency var højest i gruppen < 1 år (92-93 % vs. 78-84 =>1år). Genotype G3P var hyppigst og vaccinen synes at beskytte effektivt mod denne	Studiet dokumenterer, at RotaTeq er effektiv, og at de mindste børn er bedst beskyttet. Der er risiko for selektionsbias. Gruppe b) blev derfor også vurderet for effekt af rotavirusvaccine, idet man antog, at en evt. effekt kunne være udtryk for selektionsbias. Der blev ikke påvist effekt. Dette svækker, men udelukker ikke muligheden for bias. Kun godt halvdelen af børn med GE fik fæcesundersøgelse for rotavirus, og dermed er der en risiko for selektion af de mest syge	3b



Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Muhsen 2010 (60)	At vurdere effectiveness af rotavirusvaccine	Case-kontrol studie	November 2007 – december 2009	Børn født efter 1997, der indlægges på et af fire hospitaler i Nordisrael. Cases består af rotavirus forårsaget gastroenteritis, og kontrollerne består af gastroenteritis, som IKKE er forårsaget af rotavirus. Eksponeringen er, om de har fået en rotavirusvaccine eller ej. Der er ikke skelnet mellem de to vaccinetyper	Der indgik 111 cases og 216 kontroller. I gruppen af cases var der to børn, der var blevet vaccineret og i gruppen af kontroller var der 36 børn, der var blevet vaccineret. Effectiveness for rotavirusvaccine mht. indlæggelser for rotavirus associeret gastroenteritis er 89 % (CI 52 % til 98 %)	Det er et case-kontrol studie. Der er en minimal recall bias, mens konfounder bias formentligt er større. Det samme gælder den diagnostiske bias, der grundet suboptimale tests kan forårsage misklassifikation. En sådan misklassifikation er med den anførte diagnostiske performance for den anvendte test ikke i sig selv nok til at forrykke resultatet	3b

### Bilag 3b Evidenstabell til de artikler, som besvarer MTV-spørgsmål 2

Følgende kvantitative artikler understøtter og perspektiverer MTV-spørgsmål 2 vedr. bivirkninger forbundet med vaccination mod rotavirus:

- Soares-Weiser 2012
- Vesikari 2006
- Dennehy 2007
- Hale 2009
- Lepage 2007
- Patel 2011
- Buttery 2011
- Shui 2012

### MTV-spørgsmål 2: Hvilke bivirkninger er der forbundet med vaccination mod rotavirus?

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidens- vurdering
Soares-Weiser. Cochrane 2012 (168)	Gennemgang af evidens for rotavirus vacciner på markedet	Systematisk meta-analyse	1966- oktober 2011	43 trials, 190.551 deltagere	Invagination, dødsfald og mindre alvorlige bivirkninger blev fundet i samme niveau i begge grupper	Det kan undre, at der ikke er en trend imod færre dødsfald i vaccinegrupperne, når studierne er så store. Tværtimod er der insignifikant flere dødsfald i RotaRix studierne. Men samlet set må studiet siges at godtgøre, at der ikke er betydende bivirkninger fundet med vaccinerne	1a
Vesikari 2006 (66)	RCT af RV5	Dobbelt blindet RCT	April 2001	Raske børn 6-12 uger, 34.000 i hver gruppe	Bivirkninger på placebo niveau	Stærk vurdering af safety	1b

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Dennehy 2007 (169)	At vurdere sikkerhed iforbindelse med RotaTeqvaccination – især med hensyn til invagination og andre alvorlige bivirkninger	RCT + to substudier blandt de vaccinerede for at vurdere andre bivirkninger nærmere	Ikke beskrevet	Raske børn i alderen 6-12 uger – fulgt 7, 14 og 42 dage efter vaccination. I substudierne tillige follow-up hver 6. uge op til et år. n=71.799. Substudier: n=1.310 og n=793	Ingen øget forekomst af invagination eller andre alvorlige bivirkninger	Blindet RCT, hvor gruppen af eksperter, der evaluerede evt invagination-cases ikke kendte til randomiseringen. Uafhængigt DSMB (data safety management board). Meget lavt tab til follow-up – og ikke disproportionalt	1b
Hale 2009 (53)	At sammenligne de to tilgængelige Rotavirusvacciner – RotaTeq og Rotarix mht. effekt og sikkerhed	Review af RCT	Refererer de store grundlæggende trials	Raske børn i alderen 6-13 uger. Flere RCT-studier. Desuden er også omfattet studier på præmature og immuncompromitterede børn	Ingen øget forekomst af invagination eller andre alvorlige bivirkninger. Sammenlignelige resultater mht. effekt og sikkerhedsprofil for de to typer vaccine	Samlet gennemgang af de to tilgængelige vacciner. Nævner behovet for flere studier i forhold til at vurdere effekt i "malnourished children" og "poor countries"	1a
Lepage 2007 (170)	At sammenligne de to tilgængelige Rotavirusvacciner – RotaTeq og Rotarix mht effekt og sikkerhed, reactogenicity, immunogenicity, efficacy and safety	Review af RCT	Refererer de store grundlæggende trials	Raske børn i alderen 6-13 uger. Flere RCT-studier	Ingen øget forekomst af invagination eller andre alvorlige bivirkninger. Sammenlignelige resultater mht. effekt og sikkerhedsprofil for de to typer vaccine.  Ingen interaktioner med andre vacciner	Problematiserer, at vaccinerne ikke anbefales brugt i catch-up kampagner, da de herved vil blive givet i perioder, hvor invagination er hyppigere spontant forekommende. Anbefaler postmarketing surveillance for invagination. Pointerer ligeledes behov for strain surveillance	1a

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Patel 2011 (68)	Undersøge forekomst af invagination efter indførelse af Rotarix	Case-kontrol studie	August 2008-august 2010	615 cases med invagination og 2.050 kontroller (fire for hver case, fra samme bydel som casen)	Øget forekomst af invagination på 1/51.000 vaccinerede i Mexico efter første dosis RVI og 1/68.000 i Brasilien efter anden dosis RVI	Stor opførelse og relevant design. Risikoen for invagination uhyre lille, og den kan muligvis skyldes bias i form af mere fokus på vaccinstatus hos invagination cases	3b
Buttery 2011 (69)	Undersøge forekomst af invagination efter indførelse af rotavirusvaccine	Opgørelse af historisk karakter (øko-logisk)	Juli 2007 – december 2008	192 tilfælde af invagination, >400.000 vaccinerede med enten Rotarix eller RotaTeq	I et kombineret eksponeringsvindue med alle doser af rotavirusvaccine fra 1-9 måneder. Alder, var der ingen tegn på en øget risiko for invagination efter vaccination med nogle af vaccinerne. Men blandt spædbørn 1 til <3 måneder gamle, var der tegn på overhyppighed af invaginationstilfælde. 1-7 og 1-21 dage efter dosis 1 (1-7 dage: RotaTeq relative risiko (RR) = 5,3, 95 % [CI] 1,1;5,4; Rotarix RR 3,5, 95 % CI 0,7;10,1. 1-21 dage: RotaTeq RR 3,5, 95 % CI 1,3, 7,6, Rotarix RR 1,5, 95 % CI 0,4, 3,9)	Der er rejst et lille flag omkring en mulig øget risiko for invagination blandt børn > 3 måneder i perioden 1-7 dage efter vaccination. Der er stor risiko for bias, betydningen af fundet må karakteriseres som usikker	4

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Shui 2012 (71)	Undersøge risiko for invagination efter indførelse af RotaTeq i USA	Kohorte undersøgelse	Maj 2006-Februar 2010	786.725 RV5 doser (309.844 førstegangs doser) og 389.026 uvaccinerede i kontrolgruppen. 56 invaginationstilfælde	I 1-30-dages vinduet efter alle RV5 doser blev der observeret 21 tilfælde af invagination sammenlignet med 209 forventede tilfælde. Efter dosis 1 blev der observeret syv tilfælde sammenlignet med 5,7 forventede tilfælde. I 1-7-dages vinduet efter alle RV5 doser blev der observeret 4 tilfælde sammenholdt med de forventede 4,3 tilfælde. Efter dosis 1 blev der fundet et tilfælde sammenlignet med 0,8 forventede tilfælde. Studiet udelukker en risiko for invagination mindre en et tilfælde pr 65 287 RV5 dosis-1-modtagere. Historisk undersøgelse af invagination forekomst i USA viser desuden ingen signifikant øget forekomst efter introduktion af rotavirusvaccination og frekvensen af invagination var lav i den yngste aldersgruppe som modtager vaccinen	Stort og stærkt studie der troværdigt udelukker invaginationsrisiko større end 1/65.000	2b

### Bilag 3c Evidenstabel til de artikler, som besvarer MTV-spørgsmål 3

Følgende kvantitative artikler understøtter og perspektiverer MTV-spørgsmål 3 vedr. interaktion med andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet:

- Soares-Weiser 2012
- Vesikari 2006
- Ruiz-Palacios 2006
- Steele 2010
- Dennehy 2008
- Phua 2008
- Vesikari 2010
- Rodriguez 2007

### MTV-spørgsmål 3: Hvilken interaktion er der med andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet?

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Soares-Weiser. Cochrane 2012 (168)	Gennemgang af evidens for rotavirus vacciner på markedet	Systematisk meta-analyse	1966 - 2010	43 trials, 190.551 deltagere	Co-administration af andre vacciner og effekter samt forekomst af bivirkninger blev ikke influeret af brugen af andre vacciner	Der er tale om meget små studier, hvor der er undersøgt med og uden de øvrige vacciner i programmet. Ellers baseres konklusionen primært på, at der i de store studier er givet vaccine sammen med det normale vaccinationsprogram uden, at der er observeret negative effekter heraf, men det har ikke været et separat formål med studierne at undersøge dette	1a

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Vesikari 2006 (66).	RCT af RV5	Dobbelt blindet RCT	2001	Raske børn 6-12 uger, 34.000 i hver arm	Givet sammen med de øvrige vacciner i det lands program, hvor studiet foregik undtagen OPV, som var eksklusionskriterium. Ikke beskrevet interaktioner i forbindelse hermed	Interaktion er ikke et beskrevet formål med studiet og intet er gjort for at vurdere mulige negative effekter ved kombination med andre vacciner	1b
Ruiz-Palacios 2006 (171)	At vurdere sikkerhed (fokus på invagination) og effekt (efficacy) af vaccination mod rotavirus (Rotarix)	Klinisk kontrolleret randomiseret forsøg med en måneds follow-up på sikkerhed og 9-10 måneders follow-up på effekt	5. august 2003 til 12. marts 2004. "Sikkerheds-kohorten" blev fulgt indtil 23. juli 2004. Effekt-kohorten blev fulgt indtil børnene var et år	12 deltagere. 11 af disse er latinamerikanske, mens et er europæisk (Finland)	Vaccination har en effekt på 84,7 % for svær rotavirus gastroenteritis og 85,0 % for hospitalsindlæggelse med rotavirus gastroenteritis inden et års alderen. Vaccination har en effekt på 40,0 % for svær gastroenteritis (alle årsager) og 42 % på hospitalisering på grund af gastroenteritis (alle årsager). Vaccinen med Rotarix medfører ikke tarminvagination	Stort studie, grundig evaluering af outcome. Svagheder: Efficacystudie med, overvægt af børn fra lande med anden sundhed og sygelighed end Danmark. Interaktioner ikke undersøgt selvstændigt, andre vacciner modtaget er ikke nævnt i studiet, men det må være givet sammen med det normale vaccinationsprogram	1b

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidens-vurdering
Steele 2010 (73)	At vurdere sikkerhed og immunogenicitet ved svækket rotavirusvaccine	Fase II RCT	September 2003-Februar 2004	Randomisering (2:2:1) til enten to doser RIX4414 (190), tre doser RIX4414 (189) eller tre doser placebo (96)	IgA serokonverteringsraterne var ens i RIX4414 2- og 3-dosisgrupper (44,3 % og 44,4 %, henholdsvis; og antirotavirus IgA koncentrationer var også sammenlignelige. Seroprotektionsraterne for antipolio type 1, 2 og 3 antistoffer var høj (93 % -100 %) og var ikke signifikant forskellige mellem grupperne. Indsamlede bivirkninger rapporteret inden for 15 dage efter vaccination var ens i alle grupper. Respons på polio vaccination var ens i Rotarix og placebo grupperne	Adresserer meget direkte interaktioner, som er studiets primære forsknings-spørgsmål. Ser kun på antistofniveauer og børnene sammenlignes ikke mht. andre outcomes	1b
Dennehy 2008 (74)	At undersøge immunpåvirkning af Rotarix på øvrige vacciner	RCT	Juni 2006 – maj 2007	484 raske børn randomiserede til standardvacciner enten sammen med eller en måned forskudt for Rotarix	Antistofreaktioner på alle antigener var ens i spædbørn i både Co-ad-og Sep-grupper. Beskyttende antistofniveau mod difteri, stivkrampe, hepatitis B, og poliovirus type 1, 2 og 3 blev opnået ved 97,9 % af spædbørn i begge grupper. Antipolyribosyl ribitol phosphat antistofniveauer på 1,0 g / ml blev opnået med 88,3 % til 89,4 % af børnene i begge grupper. I begge grupper, 97,8 % af de børn var seropositive for antipertussis antistoffer og syv pneumokok serotyper	Adresserer meget direkte interaktioner, som er studiets primære forsknings-spørgsmål. Ser kun på antistofniveauer og børnene sammenlignes ikke mht. andre outcomes	1b



Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Phua 2008 (75)	Immunogenecitet af Rotarix givet sammen med standardvacciner	RCT	Januar 2001 - januar 2002	2.464 børn randomiseret 1:3 til enten Rotarix i forskel- lige formuleringer eller placebo	Serologisk analyse viste: 95 % respons for alle antignener i den administrerede co-DTPa-IPV/Hib vaccine uden nogen forskel mellem rotavirus vaccine-og placebo-grupperne. Ingenforskelle i bivirkninger og reaktogenicitet blev rapporteret i rotavirusvac- cine og placebo-gruppen. Kun 0,2 % af forsøgspersonerne rapporte- rede grad 3 bivirkninger. Tre børn (fra vaccinen grupper) døde i løbet af undersøgelsen, som blev vurderet af investigatorene som uafhængige vaccination. Ingen dødsfald blev rapporteret i placebo-gruppen	Godt stort studie med en lidt bekymrende men ikke signifikant trend i forhold til død af alle årsager	1b
Vesikari 2010 (76)	Immunogenecitet og safety af co-admini- stration af Rotarix og øvrige vacciner	RCT	Maj 2004	3.994 børn randomiseret 1:3 til enten Rotarix i forskel- lige formuleringer eller placebo	En samlet anti-rotavirus IgA serokonverteringsrate på 86,5 % (95 % CI: 83,9-88,8) blev observe- ret i RIX4414 gruppe 1-måned efter dosis 2. Den serokonverte- ringsrate i Finland og Italien (3 og 5-måneders program) var 94,6 % (95 % CI: 90,0-97,5) og 92,3 % (95 % CI: 64,0-99,8), hhv. immunreak- tion mod børnevacciner var upåvirket efter co-administration med RIX4414. Reaktogenicitets- profilen var tilsvarende for RIX4414 og placebo-gruppen	Adresserer meget direkte interaktioner, som er studiets primære forsknings- spørgsmål. Ser kun på antistofniveauer og børnene sammenlignes ikke mht. andre outcomes	1b

Studie (forfatter, år, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Rodriguez 2007 (77)	Interaktion mellem RotaTeq (PRV) og øvrige pædiatriske vacciner	Nested substudy inden for RCT	Marts 2002	662 randomiseret til RotaTeq, 694 til placebo	Antistof respons var ens i PRV og placebo-gruppen, bortset fra moderat aftagende antistof respons på pertussis-vaccine. Effekten af PRV mod rotavirus gastroenteritis af enhver sværhedsgrad var 89,5 %. PRV var generelt veltolereret, når det gives samtidig med øvrige vacciner	Ser på både antistof respons og effekt på gastroenteritis. Giver ikke mistanke om betydelige interaktioner	1b

## Bilag 3d Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet - MTV spørgsmål 1

<b>Samlet bedømmelse af evidensens kvalitet</b>
<p><b>MTV-spørgsmål 1</b> Hvilken evidens er der for at indførelse af rotavirusvaccination i det danske børnevaccinationsprogram medfører bedre sundhed? Herunder belyse dels effekten på hyppighed og sværhedsgrad af rotavirusinfektion samt den samlede sygelighed.</p>
<p><b>1. Omfang af evidens</b> <i>Kommentér omfanget af den tilgængelige evidens om dette emne og den metodologiske kvalitet.</i></p> <p>Der blev fundet 158 artikler i søgningen af sekundær litteratur. Blandt disse blev 37 fundet relevante og opfyldte søgekriterierne, dog var fem primærstudier, som dermed ikke opfyldte søgekriterierne, men blev fundet nødvendige at gennemlæse. Ved kritisk læsning af disse blev tre fundet at have en tilstrækkelig metodisk kvalitet til at opfylde evidensgrad 1, og ved at være systematiske meta-analyser. Her udmærkede et stort Cochranereview fra 2010 sig, og det blev opdateret i 2012 (51). Det var det nyeste og langt mest grundige, idet der her også indgik upublicerede studier. Dette Cochranereview danner derfor hovedsageligt basis for evidensvurderingen, idet de øvrige to (52, 53) ikke blev fundet at bibringe supplerende information.</p> <p>Der gennemgås i Cochrane reviewet 43 trials med i alt 190.551 deltagere, 31 trials hvor effekten af RotaRix er undersøgt (i de 19 af disse studier blev der vurderet at være risiko for bias) og 12 trials, hvor RotaTeq er undersøgt (i seks af disse blev der vurderet at være risiko for bias).</p> <p>Supplerende søgning på effectiveness: Søgningen resulterede i fund af 131 studier i Medline, 197 i Embase og 41 i Cinahl med et betydeligt overlap. I alt 368 abstracts blev gennemlæst med henblik på relevans og opfyldelse af søgekriterier. I alt blev 33 artikler udvalgt. To af projektgruppens medlemmer har gennemlæst hele artiklen og udfyldt checklister (Jf. Bilag 1) samt evidensvurderingsskemaer, otte af artiklerne blev fundet at være relevante og have en tilstrækkelig kvalitet og evidensniveau til at indgå i analysen.</p>
<p><b>2. Anvendelighed</b> <i>Kommentér i hvilken grad, evidensen er direkte anvendelig til sundhedsvæsenet i Danmark.</i></p> <p>Der er tale om store studier, hvoraf en del er gennemført i sammenlignelige lande, blandt andet Finland. Evidensen vurderes at være særdeles anvendelig for danske forhold.</p> <p>Effectiveness primærlitteratur: Det var et specifikt kriterium i søgningen, at studierne skulle være fra lande, der var sammenlignelige med Danmark, så der blev ikke vurderet litteratur fra lav- og mellemindkomst lande.</p>
<p><b>3. Generalisering</b> <i>Kommentér, om det er rimeligt at generalisere fra undersøgelsens resultater til MTV's patientmålgruppe.</i></p> <p>Jf. punkt 2 vurderes det rimeligt at generalisere til danske børn.</p>
<p><b>4. Overensstemmelse</b> <i>Kommentér graden af overensstemmelse mellem artiklerne i evidens Tabellen. Hvis der er modstridende resultater, angiv så, hvorledes gruppen vurderede, i hvilken retning evidensen peger.</i></p> <p>God overensstemmelse og ingen betydende modstridende resultater. For RotaRix beskrives der non-signifikant færre dødsfald af alle årsager i vaccinegrupperne (RR=0,80), men non-signifikant flere tilfælde rapporteret som fatale hændelser (RR=1,22). Samlet set ingen forskel i dødsfald (RR=0,99).</p> <p>Effectiveness: Der var stor spredning i dækningsgrad for de undersøgte populationer, og derfor også stor spredning i effectiveness. Samlet set peger den svage til moderate evidens mod en betydelig reduktion i rotavirus associeret sygelighed i de populationer, hvor vaccinen er indført.</p>
<p><b>5. Klinisk effekt</b> <i>Kommentér den potentielle kliniske effekt, den undersøgte intervention kan have – fx størrelsen af patientpopulationen, størrelsen af effekten, den gavnlige effekt i forhold til andre behandlingsmuligheder, betydning for ressourcer, balance mellem risiko og gavnlige effekt.</i></p>

Rotarix: På effektmålet al rotavirus diarré var der en reduktion på 72 % (RR=0,28) efter et år, 67 % reduktion efter to år, i subgruppeanalyse signifikant for G type G1, G2, G3 og G9, men ikke for G4 (RR=0,12[0,00-2,95]. Reduktion i antal svære tilfælde af RG med 80 % efter et år og 84 % efter to år. Reduktion i al diarré med 19 % (ej signifikant), reduktion i svær diarré af alle årsager med 52 % efter et år. Der var ingen effekt på død (alle årsager).

RotaTeq: Al rotavirus diarré: 73 % reduktion efter et år, 62 % efter to år, i subgruppe analyse signifikant for G1 og G2, ikke for G3, G4 og G9. Reduktion i svære tilfælde af RG med 93 % efter et år, 89 % efter to år. Reduktion i al diarré med 59 % efter et år, reduktion i svær diarré af alle årsager med 72 % efter et år og 96 % efter to år. Der var ingen effekt på død (alle årsager)

Effectiveness: Studierne viser, at der under rutineomstændigheder kan opnås en reduktion i RG indlæggelse på 50-96 %, alt efter dækningsgrad.

**6. Andre faktorer**

*Angiv hvilke andre faktorer, I overvejede ved vurdering af evidensgrundlaget.*

**7. Evidensangivelse**

*Sammenfat gruppens syntese af den evidens, der relaterer sig til denne problemstilling, når alle ovenstående faktorer tages i betragtning.*

Der foreligger god evidens for, at såvel RotaTeq som RotaRix markant reducerer hyppigheden og sværhedsgraden af RG, evidensniveau Ia. Der er i primærlitteraturen fundet moderat evidens for en betydelig effekt på den samlede sygelighed af såvel RG som al diarré

## Bilag 3e Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet - MTV-spørgsmål 2

<b>Samlet bedømmelse af evidensens kvalitet</b>
<p><b>MTV-spørgsmål 2</b> Hvilke bivirkninger er der forbundet med vaccination mod rotavirus?</p>
<p><b>1. Omfang af evidens</b> <i>Kommentér omfanget af den tilgængelige evidens om dette emne og den metodologiske kvalitet.</i></p>
<p>Litteratursøgningen til MTV-spørgsmål 1 var også dækkende til besvarelse af spørgsmålet om bivirkninger. Det var igen Cochranereviewet (51), som udgjorde den bedste evidens (grad 1a). Derudover blev der suppleret med artikler fra søgningen på effectiveness og håndplukkede artikler. Disse var af svag til moderat evidens.</p>
<p><b>2. Anvendelighed</b> <i>Kommentér i hvilken grad, evidensen er direkte anvendelig til sundhedsvæsenet i Danmark.</i></p>
<p>Evidensen omkring bivirkningsfrekvens i de store forsøg vurderes at være direkte relevant for danske forhold, idet de store forsøg primært er gennemført i lande sammenlignelige med DK. Evidensen for en mulig øget forekomst af invagination er fra latinamerikanske lande med væsentligt andre forhold, og fundene kan ikke uden videre overføres til danske forhold.</p>
<p><b>3. Generalisering</b> <i>Kommentér, om det er rimeligt at generalisere fra undersøgelsens resultater til MTV'ens patientmålgruppe.</i></p>
<p>Ja, jf. punkt 2</p>
<p><b>4. Overensstemmelse</b> <i>Kommentér graden af overensstemmelse mellem artiklerne i evidens Tabellen. Hvis der er modstridende resultater, angiv så, hvorledes gruppen vurderede, i hvilken retning evidensen peger.</i></p>
<p>Der er entydig god evidens for, at der ikke er betydende hyppige bivirkninger udover placeboniveau, det viser metaanalyser af store randomiserede forsøg. Disse udelukker også alvorlige bivirkninger såsom invagination inden for den forekomst, de var designet til have styrke til at udelukke. Post-marketing surveillance studier har haft mere modstridende resultater, studier fra Latinamerika og Australien har antydnet en minimal øget risiko for invagination, men et stærkere studie fra USA har ikke fundet, at RotaTeq var associeret med øget risiko for invagination.</p>
<p><b>5. Klinisk effekt</b> <i>Kommentér den potentielle kliniske effekt, den undersøgte intervention kan have – fx størrelsen af patientpopulationen, størrelsen af effekten, den gavnlige effekt i forhold til andre behandlingsmuligheder, betydning for ressourcer, balance mellem risiko og gavnlige effekt.</i></p>
<p>Rotarix: Der er signifikant færre alvorlige bivirkninger blandt modtagere af vaccine end placebo (RR=0,88[0,83-0,94], specifikt blev tarminvagination ikke fundet hyppigere blandt modtagere af vaccinen. Forekomst af feber, diarré og opkast blev heller ikke fundet hyppigere. RotaTeq: Færre alvorlige bivirkninger end placebo, non-signifikant, RR=0,92[0,84-1,01]. Tarminvagination var ikke hyppigere, og der var ingen forskel på vaccine og placebo, hvad angår feber, diarré og opkastning. ESPID/ESPGHAN anbefalingerne (67) fandt for RotaTeq en let øget risiko for diarré og opkastning (1 ud af 77 modtagere af vaccinen), men dette kan ikke genfindes i Cochranereviewet. De store randomiserede studier havde styrke til at udtale som om bivirkningsfrekvens på 1/10.000. Post-marketing surveillance studier i Latinamerika og Australien har siden antydnet en mulig overhyppighed af invagination i dagene efter vaccination med forekomst på 1/51.000 Rotarix vaccinerede i Mexico og 1/68.000 Rotarix vaccinerede i Brasilien. I Australien blev der ikke fundet øget forekomst af invagination men mulig overhyppighed i dag 1-7 efter vaccination med såvel Rotarix som RotaTeq. Dette er dog studier med svag til moderat evidens med betydelig risiko for bias, og fundet har ikke kunnet bekræftes i et nyligt studie fra USA, som med moderat evidens har godtgjort, at der ikke er nogen øget forekomst af invagination blandt vaccinerede. Studiet havde statistisk styrke til at kunne udelukke risiko større end 1/65.000 vaccinerede.</p>
<p><b>6. Andre faktorer</b> <i>Angiv hvilke andre faktorer, I overvejede ved vurdering af evidensgrundlaget.</i></p>

Det har efter fokusgrupperne i borgeranalysen forelå (kapitel 5) været overvejet at forsøge at afdække om en negativ sideeffekt af indførelse af rotavirusvaccination kunne være faldende dækning af de øvrige vacciner. Der er dog ingen af de fundne studier i effectiveness søgningen, som beskæftigede sig med dette aspekt, og det vurderes, at det ikke er blevet undersøgt.

**7. Evidensangivelse**

*Sammenfat gruppens syntese af den evidens, der relaterer sig til denne problemstilling, når alle ovenstående faktorer tages i betragtning.*

Der er god evidens for, at bivirkninger generelt forekommer på placeboniveau og moderat evidens for en evt. risiko for invagination er i størrelsesordenen mindre end 1/65.000 vaccinerede.

## Bilag 3f Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet - MTV-spørgsmål 3

<b>Samlet bedømmelse af evidensens kvalitet</b>	
<b>MTV-spørgsmål 3</b> Hvilken interaktion er der med andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet?	
<b>1. Omfang af evidens</b>	<i>Kommentér omfanget af den tilgængelige evidens om dette emne og den metodologiske kvalitet.</i>
	Der foreligger metaanalyser af de store randomiserede forsøg, som ikke har givet grundlag for at mistænke interaktion med øvrige vacciner, men heller ikke har haft det som særskilt fokusområde. Mindre delstudier af interaktioner med øvrige vacciner indgår i Cochranreviewet, primært med fokus på om de øvrige vacciner har indvirkning på effekten af rotavirus vaccinerne og bivirkningsfrekvens. Den supplerende søgning af primærlitteratur har vist adskillige store randomiserede studier, som har undersøgt immunogenecitet og ikke har fundet forskel i antistofniveauer. Et enkelt studie har rapporteret dødsfald af alle årsager, men ellers er der ikke fundet studier, som har set på evt. non-specifikke effekter af rotavirus vacciner eller har rapporteret andre outcomes end antistofniveauer.
<b>2. Anvendelighed</b>	<i>Kommentér i hvilken grad, evidensen er direkte anvendelig til sundhedsvæsenet i Danmark.</i>
	Studierne er gennemført i populationer, som kan sammenlignes med den danske og vurderes direkte anvendelig.
<b>3. Generalisering</b>	<i>Kommentér, om det er rimeligt at generalisere fra undersøgelsens resultater til MTV'ens patientmålgruppe.</i>
	Det vurderes rimeligt at generalisere fundene til spædbørn i Danmark.
<b>4. Overensstemmelse</b>	<i>Kommentér graden af overensstemmelse mellem artiklerne i evidens Tabellen. Hvis der er modstridende resultater, angiv så, hvorledes gruppen vurderede, i hvilken retning evidensen peger.</i>
	Stor overensstemmelse mellem resultaterne, som peger entydigt i retning af, at rotavirusvaccinerne ikke påvirker antistofniveauer af øvrige standardvacciner.
<b>5. Klinisk effekt</b>	<i>Kommentér den potentielle kliniske effekt, den undersøgte intervention kan have – fx størrelsen af patientpopulationen, størrelsen af effekten, den gavnlige effekt i forhold til andre behandlingsmuligheder, betydning for ressourcer, balance mellem risiko og gavnlige effekt.</i>
	I alle trials er vaccinen givet uden ændring i det eksisterende vaccinationsprogram på nær Oral Polio Vaccine, som var eksklusionskriterium i mange studier pga. en mulig øget risiko for bivirkninger. Cochranreviewet indbefatter en analyse af co-administration af andre vacciner og effekter. Forekomst af bivirkninger blev ikke influeret af brugen af andre vacciner. ESPID/ESPGHAN anbefalingerne konkluderer, at "Det er vist, at rotavirusvacciner kan gives samtidig med de hyppigst anvendte, injicerbare børnevacciner, som gives i de første seks måneder af livet, uden at det påvirker effekt eller sikkerhed". Der foreligger endvidere fem store randomiserede studier, som har undersøgt, om hhv. Rotarix og RotaTeq administration påvirker antistofrespons på de øvrige vacciner i programmet, og dette blev ikke fundet. Der er god evidens for, at rotavirus vaccinerne ikke påvirker responsen på de øvrige vacciner. Der er ingen studier, der specifikt har haft til formål at beskrive non-specifikke effekter af rotavirus, såsom indvirkning på andre outcomes såsom generel sygelighed/dødelighed eller dækningsgrad.
<b>6. Andre faktorer</b>	<i>Angiv hvilke andre faktorer, I overvejede ved vurdering af evidensgrundlaget.</i>
	Efter borgerdelens resultater forelå, blev det overvejet, hvorvidt det at lægge rotavirusvaccination oveni det eksisterende vaccinationsprogram ville medføre fald i dækningen af disse, men der blev ikke fundet studier til belysning deraf.
<i>fortsættes på næste side</i>	

*fortsat fra forrige side*

**7. Evidensangivelse**

*Sammenfat gruppens syntese af den evidens, der relaterer sig til denne problemstilling, når alle ovenstående faktorer tages i betragtning.*

Der er god evidens for, at såvel Rotarix som RotaTaq kan gives samtidig med de øvrige vacciner i de danske børnvaccinationsprogram uden, at dette giver flere bivirkninger eller mindsker effekten mod gastroenteritis. Der er endvidere god evidens for, at rotavirusvaccinerne ikke påvirker antistofrespons mod de øvrige vacciner. Der mangler studier, som belyser non-specifikke effekter rotavirusvaccinerne inkl. effekt på dækningsgrad af øvrige vacciner.



## Bilag 4 Borger

### Bilag 4a Supplerende metodebeskrivelse

#### Eksklusionskriterier for litteraturgennemgangen

Følgende eksklusionskriterier blev opstillet:

- Undersøgelser uden for EU, Norge, Schweiz, USA, Canada, Australien, New Zealand
- Undersøgelser med fokus på HPV, hepatitis og andre typer vacciner mod seksuelt overførte sygdomme
- Undersøgelser med udelukkende fokus på viden frem for holdninger og adfærdsmønstre
- Undersøgelser primært omhandlende vaccination og autisme
- Undersøgelser omhandlende andre aktører end forældre
- Undersøgelser med særligt fokus på én forældregruppe såsom handicappede forældre.

#### Yderligere metodebeskrivelse for fokusgruppeundersøgelsen

##### Udvælgelse og rekruttering af forældre

Sundhedsstyrelsen gennemførte et tilfældigt udtræk fra CPR-registret af forældre bosiddende i København og omegn med mindst et barn i aldersgruppen. Herefter blev forældrene ringet op af en projektassistent, som informerede om undersøgelsen og rekrutterede forældrene til at deltage. De rekrutterede forældre opgav deres emailadresse og fik efterfølgende tilsendt en mail med praktisk information om fokusgruppen samt et kort informationsark om emnet (Se Bilag 4f). Det blev indledningsvist taget op i projektgruppen, hvordan udvælgelsen af forældre mest hensigtsmæssigt foregik.

Idet rotavirusinfektion hyppigst rammer børn i 0 – 2 års alderen, blev det besluttet, at forældre til børn i denne aldersgruppe skulle inkluderes. Det var samtidig vigtigt, at det var forældre, som ikke udelukkende havde ét barn, da både førstegangs- og flergangsforældre gerne skulle være repræsenteret.

Der var endvidere enighed om, at man så vidt muligt skulle forsøge at stratificere grupperne i forhold til uddannelsesniveau. Således var én af grupperne primært universitetsuddannede, hvorimod den anden gruppe primært var personer med kortere/mellem-lang uddannelse eller studerende. Det er således ikke lykkedes at rekruttere personer uden uddannelse såsom ufaglærte o.lign.

Idet et højt frafald i dagene op til eller på dagen for fokusgrupperne var forventet (jf. tidligere erfaringer med gennemførelse af fokusgrupper) blev der indledningsvist rekrutteret i alt 31 forældre. Ønsket var at gennemføre to fokusgrupper med ialt 16-20 deltagende forældre.

##### Konstruktion af spørgeguide

Med udgangspunkt i MTV-spørgsmålene samt kvalificeret af litteraturgennemgangen blev der opstillet en spørgeguide (se Bilag 4h).

Spørgguiden indeholder dels åbnings- og introduktionsspørgsmål, som varmede fokusgruppen op til at tale sammen. En kort overgang leder til nøglespørgsmålene, som

tager udgangspunkt i MTV-spørgsmålene samt afledte spørgsmål fra projektgruppen. Til slut afslutningsspørgsmål, der rundede fokusgruppen af.

Spørgeguiden var til kommentering hos hele projektgruppen inden ibrugtagning. Den var semistruktureret og fungerede som en guide, der strukturerede interviewet. Spørgsmålene blev ikke nødvendigvis stillet ordret eller i den opstillede rækkefølge i guiden, således blev der i interviewsituationen mulighed for at forfølge opståede emner.

### **Gennemførelse af fokusgruppeinterview**

De to fokusgruppeinterview blev gennemført i uge 46 (hhv. onsdag den 16. november 2011 og torsdag den 17. november 2011) i Rambølls lokaler i Ørestaden. Der var tale om to fokusgruppeinterview – begge med en varighed på lidt over to timer. Deltagerne fik et gavekort til Magasin på et mindre beløb som tak for deltagelse.

Der blev afholdt en kort pause (ca. fem minutter) midtvejs, inden informationen (Bilag 4g) blev givet mundtligt til deltagerne.

Inden interviewet gik i gang blev alle deltagere igen (det var allerede nævnt ved rekrutteringen) bedt om at give tilsagn til, at interviewet kunne optages på bånd (men behandlet fortroligt og anonymt i afrapporteringen i øvrigt).

Moderator understregede endvidere, at hun ikke var læge, og derfor ikke havde indgående viden om vaccination.

Fokusgruppeinterviewene blev efterfølgende transskriberet af moderatorassistenten, som også var til stede under de enkelte fokusgruppeinterview og tog noter til talerækkefølgen, gruppedynamikken og andre relevante noter i øvrigt.

### **Databehandling og -analyse**

Allerede under fokusgruppeinterviewet var moderator og moderatorassistent opmærksomme på, hvilke emner, som fremkom i diskussionerne. Fx oplevelse af alvorlighed af sygdomme, bekymringer om grænsesætning i forhold til vaccination mv. Det var således med disse emner in mente, at de transskriberede interviews blev læst første gang. Ved denne læsning var der fokus på at få identificeret alle emner i teksterne. Efter denne indledningsvise gennemgang, blev der identificeret ca. 40 emner, fordelt ca. ligeeligt inden for de to overordnede MTV-spørgsmål.

Disse emner blev efterfølgende samlet til mere overordnede temaer – dels temaer som tillægges betydning af deltagerne – og dels enkelte temaer, som moderator (på baggrund af MTV-spørgsmålene) specifikt ønskede, at deltagerne tog stilling til. Disse temaer strukturerede den systematiske kodning af data i Nvivo (softwareprogram til kodning og analyse kvalitativ data) samt afrapporteringen af fundene.

Analysen af fokusgruppeinterviewene er foretaget i overensstemmelse med Kvaales principper for kvalitative forskningsinterview (174) og Halkiers principper for fokusgrupper (175). Den anvendte analysemetode er meningskondensering, hvor deltagerens udsagn er gennemgået og kodet, som ovenfor beskrevet. Efter endt kodning og analyse er de fulde interviews blevet gennemlæst igen for at sikre, at der ikke er væsentlige aspekter gået tabt som følge af kodningen.

#### Bilag 4b Evidenstabel MTV-spørgsmål 1– kvalitative studier

Følgende ni kvalitative artikler understøtter og perspektiverer MTV-spørgsmål 1 om forældres holdninger til børnevaccination (der er ikke evidensvurdering):

- Benin AL et al 2006
- Gardner B et al 2009
- Mast TC et al 2009
- Patel MM et al 2007
- Senier L 2008
- Skea ZC et al 2008
- Sporton RK, 2001
- Tickner S 2009

Borgeraspektet: MTV-spørgsmål 1: Hvad er danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination?

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population /Empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)
Benin AL et al. 2006 USA (82)	At undersøge mødres beslutningsproces omkring vaccination af spædbørn	Kvalitative interview	Maj 2002 – juli 2003	Mødre (n=33) til nyfødte børn (1-3 dage efter fødsel samt igen efter 3-6 måneder)	<p>Mødre der gerne ville lade deres børn vaccinere (n=28) var enten enig i vaccination, stillede ikke spørgsmåls- tegn herved eller accepterede det på trods af betænke-ligheder. Mødre, der ikke ville vaccinere deres børn (n=8) afviste enten vaccination eller forsinkede det bevidst / valgte kun nogle vacciner. Tillid til læger var et centrale begreb vedr. beslutningspro- cessen.</p> <p><i>Fremmere:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ tillid til børnelæge</li> <li>■ tilfreds med informationen om vac- cination fra lægen</li> <li>■ ønske om ikke at afvige fra den kul- turelle norm</li> <li>■ ønske om at tilslutte sig den socia- le kontakt</li> </ul> <p><i>Hæmmere:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ føle sig fremmedgjort af eller ude af stand til at stole på lægen</li> <li>■ at have et tidsfuldt forhold til en for sig selv betydningsfuld person, der ikke tror på vaccination</li> <li>■ bekymre sig om varige bivirkninger</li> <li>■ overbevisning om, at sygedomme som vaccination forebygger ikke er alvorlige</li> <li>■ føle sikkerhed i, at andre børn bli- ver vaccineret, og ens barn derfor ikke er i fare</li> </ul>	Studiet belyser udeklukkende mødre til helt nyfødte børn, hvilket er en begrænsning i forhold til fokus i nærværende på forældre generelt

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population /Empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)
Gardner B et al., 2010 UK (80)	At afdække de underliggende overbevisninger om MFR-vaccination fra britiske forældres synspunkter over for potentielle motiverende og organisatoriske interventioner for at øge MFR-vaccination	Fokusgruppe-design	Sommeren 2008	Fem fokusgrupper med i alt 28 forældre til børn under 16 år	Fem underliggende psykologiske temaer identificeret: forældrenes informationsbehov (forældrene følte, at de manglede information eller havde svært ved at overskue det), mistillid til statens kilder, tillid til andre forældre, opmærksomhedsbias. Større selektiv opmærksomhed til negative frem for fordelagtige konsekvenser af vaccination; i dette studie var forældrenes opmærksomhed mere tilbøjelige til at være rettet mod usandsynlige risici for vaccination end mere sandsynlige gavnlige konsekvenser. I forhold til risikoinformation og problemer med at opnå "balance" i MFR-information (om risici og fordele) (til trods for, at den videnskabelige evidens i stor grad understøtter vaccination). Forældrene var generelt uvidende om de potentielle negative konsekvenser af mæslinger, fåresyge og røde hunde. Resultaterne understøtter tidligere undersøgelser, som tyder på, at tidligere vellykkede vaccinationsprogrammer har ført forældrene til at undervurdere sygdommens sværhedsgrad, når de foretager vaccinationsbeslutninger for deres børn	Fokus er på MFR vaccination, og kan derfor ikke direkte overføres til rotavaccination

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population /Empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)
Mast TC et al., 2009, USA, (86)	Undersøgelse af den sociale, følelsesmæssige og økonomiske byrde af rotavirus gastroenteritis på familien	Fokusgruppe eller individuelle interview	Marts 2004- august 2005	17 forældre (som kom til en lægeklinik) til børn med akut maveinfektion (gastroenteritis) (rotavirus-positiv)	Forældrenes beskrivelse af sygdommens alvorlighed varierede, men forældre udtrykte ofte angst for, hvor alvorligt det var eller kunne udvikle sig. Forældrene følte generelt, at der var behov for en vaccine mod sygdommen og bød en ny vaccine velkommen, særligt hvis de havde oplevet et alvorligere sygdomsforløb. Der var delte meninger om, hvorvidt en oral vaccine var at foretrække i forhold til indsprøjtning. Nogle forældre foretrak, oralt, da det ikke ville øge antallet af indsprøjtninger, som allerede eksisterer. Andre var bange for, at barnet ville spytte det orale ud. Flere forældre udtrykte bekymring for eventuelle vaccine-relaterede utilsigtede hændelser. Disse ønskede forsikring om vaccinenes sikkerhed	Kun dele af dette studie er relevant for nærværende litteraturgenmængang. Var interviewenes fokus på dels forældrenes 1) oplevelse af sygdommens alvorlighed 2) følelser herom og 3) udsigten til en vaccine herfor (der var andre fokusområder, som ikke er relevante for borgerperspektivet og derfor ikke rapporteres her). Der er tale om forældre, som alle har oplevet rotavirusinfektion hos deres børn

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population /Empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)
Patel MM et al., 2007, USA (81)	At identificere problemer og bekymringer relateret til rotavirus sygdomme og vaccinationer hos både udbydere (læger) og forbrugere (potentielle mødre), for dermed at kunne udvikle strategier til at forbedre optaget af (den nye) rotavirusvaccine	Fokusgrupper (forbrugere) og individuelle interviews (udbydere)	Marts 2006	57 (potentielle) mødre (og ti læger, hvis resultater ikke rapporteres)	<p>Overordnet set blev rotavirus sygdom ikke anset for at være et højt prioriteret sundhedsproblem hos de adspurgte forbrugere:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Vaccinen blev anset for at være acceptabel, og opfattet i et positivt lys</li> <li>■ Bekymringer ift. vaccinen omhandlede: administration af en levende virus vaccine, at vaccinen var forholdsvis ny, risikoen for bivirkninger, og det "smalle" mulighedsrum i forhold til at lade sine børn vaccinere i tide.</li> <li>■ Ønsker om yderligere oplysninger om rotavirus sygdomme og vacciner.</li> <li>■ 16 % af forbrugerne hævdede, at deres barn "bestemt ikke" ville få vaccinen.</li> <li>■ De fleste ville stole på lægens anbefaling om at vaccinere deres barn.</li> </ul> <p>Flertallet opfattede rotavirus sygdom som en enten alvorlig (56 %) eller moderat (36 %) sygdom. Generelt manglende viden om rotavirus blandt forbrugerne. De havde tiltro til RotaTeqvaccinens sikkerhedsprofil og havde tiltro til deres læges anbefaling af vaccinationen. Forældrene blev bedt om at rangere sandsynligheden for, at de ville lade deres barn vaccinere mod rotavirus (gående fra 1 = "helt sikkert ikke lade vaccinere" til 7 = "helt sikkert lade vaccinere"), placerede 29 % sig i 1 eller 2, 36 % i 3 eller 4, og 35 % fra 5 til 7</p>	Kun (potentielle) mødre inviteret til at deltage i fokusgrupper. Mangelfuld artikel hvad angår metodebeskrivelse mv.

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population /Empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)
Senior L, 2008, USA, (83)	For forældre er niveauet af tillid, de føler i deres forhold til deres børnelæge én af en række kontekstuelle faktorer, der kan påvirke deres sandsynligheds- (pro- babilitic) og mulighedsvurdering (possibilistic) af vaccinerisici; det kan med andre ord påvirke det punkt, hvor de beslutter at omfavne eller undgå en vaccinerelateret risiko. Studiet undersøger dynamik- kerne i risikopfæt- telse og tillid i konteksten af forældres beslut- ningstagning om vaccination	Interview (semistruktur- rede)	August – november 2004	20 forældre (rekrutteret følgende fire typer: 1) forældre, der havde lavet en global beslutning om at afvise alle vacciner, 2) forældre vaccinerede selektivt vaccineret eller forsinkede nogle vacciner, 3) forældre, der havde kæmpet med beslutningen, men i sidste ende accepterede vaccinationer, og 4) forældre, der troede et af deres børn havde lidt af en vaccinerela- teret bivirkning	Forældre beskrev, at de søgte "sandsyn- ligheds" information fra mange kilder, men mange foretrak information, som angav "alle sider af historien", og ikke var præget af en særlig holdning i en bestemt retning. De fleste forældre havde overbevisninger om naturlig immunitet som bedst til beskyttelse mod sygdomme. De var endvidere ofte påvirket af deres egne personlige oplevelser og erindringer af disse sygdomme fra barndommen. Derud- over italesatte mange forældre, at deres beslutningsproces blev kompli- ceret af opfattelser af socialt ansvar eller ideen om, at forældre bør følge officielle anbefalinger. Nogle forældre afviste vaccination, fordi det var i modstrid med deres forældrestil/- filosofi ("attachment parenting"). Worst-case scenarier varierede meget i forhold til forældrenes kontekst-speci- fikke viden om deres barns helbred og familiens historie mv. Der er derfor ikke et enkelt scenarie, som driver foræl- drenes beslutningstagning; det er situationsspecifikt. Forældrene italesatte udfordringer i at have tillid til deres læge, både med hensyn til, hvordan de vurderer lægens kompe- tence, men også på et følelsesmæssigt plan. Data viser, at forældrenes beslutningsproces kan blive påvirket af, hvorvidt de er sikre på, at lægen vil deres barn det bedste	Fokus på forældre med forbehold for eller som afviser vaccina- tion (og rekrut- teret via mødregruppe- internetsider eller via en ngo med fokus på forældre til børn som har oplevet vaccine- relaterede bivirkninger). Fokus på oplevelser af worst-case tankegang hos forældre og hvad der ligger bag (fx særlige forældre- stile)



Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population /Empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)
Skea ZC et al., 2008, UK,(87)	Analysen fokuserer på diskussioner om "at undgå at skade andre", som er en central overvejelse for de deltagende forældre i chat-forummet	Kvalitativ undersøgelse af online-chatdiskussioner om MFR-vaccination (på et chat-forum for forældre)	August 2000 – februar 2002 (1. tråd) samt januar 2003 – marts 2003 (2. tråd)	1. tråd 1: 91 personer med indlæg (i alt 325). 2. tråd: 52 personer med indlæg (i alt 292)	I forbindelse med bekymringer om MFR-vaccinens sikkerhed, udtrykte deltagerne et ønske om at både (a) at beskytte deres eget barn og (b) hjælpe med at beskytte andre ved at bidrage til flokkimmunitet. Forældre skelnede mellem raske og sårbare børn, som havde stor betydning for deres synspunkter om, hvem der skal bære byrden af vaccination. Nogle forældre var meget kritisk over for dem, der ikke vaccinerer raske børn, og opfordrede dem til at gøre det på grund af social ansvarlighed. Nogle talte for enkeltvaccinationer som alternativ til MFR-vaccination. Nogle forældre var ikke overbevist om effektiviteten af vaccination	Fokus på MFR. Der er til dels fokus på autisme som nærværende litteraturgenmæng ang afgrænser sig fra, så derfor rapporteres udelukkende resultater vedr. overvejelser af social ansvarlighedskarakter

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population /Empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)
Sporton RK, 2001, UK, (84)	At undersøge beslutningsprocessen blandt forældre, som har valgt ikke at lade deres børn vaccinere	Interview-under- søgelse	Ikke angivet	13 forældre (fra 'indre by'-område med høj grad af deprivation)	<p>Forældre blev bedt om at vurdere sygdommene i børnevaccinationsprogrammet: De opfattede difteri, stivkrampe og polio som alvorlige sygdomme og mæslinger, fåresyge og røde hunde som milde sygdomme. De vurderede ikke risikoen for at få en alvorlig sygdom som høj, men højere for de mildere. Forældrene troede også, at der var høj risiko for bivirkninger som følge af vaccination. Endvidere oplevede de, at folddere om vaccination overdrev effekten. Forældrene nævnte ofte mere end én årsag til at vælge ikke-vaccination, men alle nævnte bivirkninger. Andre årsager var:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Øget modtagelighed for infektion i øvrigt som følge af vaccine</li> <li>■ Moralske overvejelser</li> <li>■ Alternative beskyttelsesformer (homøopati, diæt eller religiøs tro)</li> <li>■ Praktiske årsager</li> <li>■ Personlige oplevelser</li> <li>■ Artiklen præsenterer en model for beslutningstagning om vaccination med forskellige mulige stadier.</li> <li>■ Andres information, fx sundhedsprof. og familie og venner (i både positiv og negativ retning) havde også betydning</li> </ul>	Viden om opfattelser og overvejelser ved vaccination blandt forældre, som har valgt ikke at lade deres børn vaccinere. Det er en fordel der tales om vaccination generelt

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population /Empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)
Tickner S, 2009, UK, (85)	At undersøge forældres holdninger til præscole-vaccina- tion (for at afdække grundene til lavere optag her end ved første vaccinations- runde)	Interview-under- søgelse	April – december 2006	21 forældre (19 mødre og to fædre) til børn i alderen 2 – 5 år	<p>Øget risiko for smitte i skolen var en vigtig determinant for at vælge at vaccinere sit barn. Forældre som så vaccination som et socialt ansvar nævnte, at en stor del af befolkningen er nødt til at blive vaccineret for at forebygge spredningen af sygdom.</p> <p>Nogle forældre stillede spørgsmålstegn ved behovet for præscole-vaccination – størstedelen (16) mente dog at præscole-dosen styrkede immunitet hos børnene. De fleste forældre nævnte tillid til professionelles råd, når de skulle forklare, hvordan de opfattede vaccination – og 15 ville følge ”medical advise”. Flere forældre vægtede tidligere gode erfaringer med vaccine som noget positivt i forhold til at vælge at vaccinere igen. Flere forældre syntes, det var sværere at skulle tage et ældre barn til vaccination end en baby. Selv om de fleste forældre opfattede førskole-vaccination som vigtigt og regnede med at lade deres børn vaccinere, stillede et mindretal spørgsmålstegn ved, om det var nødvendigt baseret på deres forståelse af varigheden af beskyttelse fra den første vaccinationsrunde.</p> <p>Forældre modtog ikke oplysninger om præscole-doser forud for indkaldelse og havde lidt eller ingen kontakt med sundhedspersonale</p>	<p>Fokus er på førskolevaccination og førskolebørn og således en aldergruppe og problematik som ligger senere end rotavirus vaccination, hvorfor resultaterne ikke i lige så høj grad kan anvendes som årsager til at fravælge vaccination blandt forældre med børn 0 – 2 år</p>

#### Bilag 4c Evidenstabel MTV-spørgsmål 1 – kvantitative studier

Følgende ti kvantitative artikler understøtter og perspektiverer MTV-spørgsmål 1 om forældres holdninger til børnevaccination:

- Allaert EA et al 2008
- Brown et al 2010
- Daley MF et al. 2007
- Gellatly J et al 2005
- Kim SS et al 2007
- Sansom et al 2010
- Samad L et al UK, 2006
- Setbon M & Raude J 2010
- Smailbegovic MS 2003
- Trauth et al 2002

Borgeraspektet: MTV-spørgsmål 1: Hvad er danske forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination?

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Allaert FA et al. 2008, Frankrig, (89)	At undersøge lægers og forældres holdninger til accept af skoldkoppevaccination, og at sammenligne dem mellem Tyskland, skoldkoppevaccination anbefales til børn, og Frankrig, hvor det ikke anbefales	Tværsnitstudie	Marts 2005 – marts 2006	3.033 spørgeskemaer udsendt; 2.593 returneret (89,5 % response rate)	Højere rate af tyske end franske forældre efterspurgt skoldkoppevaccination. 71 % af tyske og 15,3 % af franske forældre var i første omgang tilbageholdende med at tillade deres børn at modtage vaccine (p < 0,0001). Vigtigste årsager til deres modvilje var ens i de to lande: "Komplikationer efter vaccination" (T: 60,0 % vs. F: 55,5 %, p: ns) og "alt for mange vaccinationer" (T: 43,0 % vs F: 40,6 %, p: ns). Argumenter hos modvillige forældre: "oplysninger om den potentielle alvor af sygdommen" og "tilgængelighed af en effektiv, veiltoleret vaccine" (T: 59,4 % og F: 64,0 %, p: ns). Det faktum, at vaccinen er gratis i Tyskland blev angivet som en fordel af 23,4 % af de tyske forældre. Studiet konkluderer, at forældrenes modvilje hovedsageligt skyldes, at de anser skoldkopper for at være en harmløs sygdom, og i stedet frygter for komplikationer fra vaccinen	Højere uddannelsesniveau blandt tyske forældre i forhold til franske. Kun forældre med vaccinerede børn er blevet adspurgt. Mulig selektionsbias i forhold til hvilke forældre, som vælger at besvare spørgeskemaet	4

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidens- vurdering
Brown et al., 2010, UK, (176)	At undersøge forekomsten af omission bias (undladelsesbias) blandt forældre, som afviser influenzavac- cination af deres børn ved at lade forældre adspørge om hypotetiske sygdoms- og vaccinationssitua- tioner og reaktioner	Tværsnit. Spørgeskemaun- dersøgelse	April – juni 2009	142 forældre til børn mellem 5 – 7 år	Ni ud af 13 symptomer blev vurderet værre, når de kom som reaktion på vaccination frem for sygdom. Forældrene ville acceptere varighed af symptomer i længere tid, som følge af sygdom frem for vaccination. Fundene peger på en stor forekomst af undladelsesbias i populationen; de adspurgte forældre vil hellere acceptere en større risiko for, at deres børn får en sygdom end at lade dem reagere fysisk på en vaccination	Fokus på influenzavac- cination af større børn. Generelt ikke en særlig repræsentativ gruppe, idet der er overvægt af højtuddannede, kvinder, hvide, høj indkomst	4

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Daley MF et al. 2007, USA, (91)	1) beskrive viden og holdninger hos forældre til raske unge børn om influenza sygdom og vaccination og 2) fremadrettet at identificere faktorer associeret med influenzavaccination hos raske småbørn i løbet af 2003-2004 influenzasæsonen	Spørgeskemaundersøgelse (survey) / modellerne "The Health Belief Model" og "Theory of Reasoned Action" var teoretiske fundament	2003-2004 (influenzasæsonen)	828 potentielle deltagere; 472 gennemførte (57 % responsrate)	47 % af adspurgte forældre mente ikke, at deres barn var tilbøjeligt til at udvikle influenza. Selv om de fleste respondenter var enige i, at influenzavaccination kan være gavnlige, var den formodede risiko for vaccination også tydeligt: 21 % mente, at influenza-vaccinen ikke var sikkert for en 1-årigt barn og 70 % mente, at influenzavaccination kan forårsage influenzainfektion. Respondenter, der mente, at deres børn var modtagelige overfor influenza; at influenzainfektioner var alvorlige, og at der er fordele for vaccination, var mere tilbøjelige til at vaccinere deres børn. Opfattelser af, at vaccination er den sociale norm var positivt associeret med influenzavaccination ( $p < 0,01$ ). Opfattede barrierer for vaccination (fx relateret til omkostninger og besværet med vaccination) var negativt associeret med vaccination	En atypisk influenzasæson og den intensive medieopmærksomhed, der fulgte dette, kan sandsynligvis have påvirket de observerede vaccinationsrater. Den undersøgte population var relativt veluddannede, privatforsikrede og rapporterede en høj årlig husstandsindkomst, som begrænser generaliserbarheden af undersøgelsen til mere udsatte forældregrupper	4

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Gellatly J et al, 2005, UK (97)	At undersøge faktorer med relevans for vaccinerende og ikke-vaccinerende forældre og i hvilket omfang disse faktorer forudsagde deres beslutning om vaccination af deres børn	Et to-trins blandet metode-design (Defitnik og spørge-skema)	December 2003 – maj 2004	110 forældre deltog: 80 (72,7 %) havde fået deres barn MFR-vaccineret, 30 (27,3 %) havde ikke	Fire faktorer var signifikant relateret til vaccinationsstatus; vægtning af forskning på området (OR = 0,18, 95 % CI = 0,07-0,51), vægtning af brochurer og informationsmateriale (OR = 3,27, 95 % CI = 1,38-7,75), vægtning af udryddelse af røde hunde (OR = 2,42, 95 % CI = 1,01-5,78), vægtning af risiko for bivirkninger (OR = 0,65, 95 % CI = fra 0,48 til 0,87). Forskelle mellem vaccinerende og ikke-vaccinerende forældre ligger i vægtningen af disse fire faktorer	Vægtningen af forskning på området skal ses i lyset af, at artiklen omhandler MFR og dermed også har fokus på forskning på området, som omhandler MFR og autisme	4
Kim SS et al., 2007, USA, (177)	At undersøge mødre- og lægekarakteristika med betydning for vaccinationsstatus hos børn	Kohortestudie (analyse af surveydata fra NIS (national immunization survey))	2003 NIS survey	11.860 børn mellem 19 og 35 måneder	Tilstedeværelsen af mere end et barn under 18 år i hjemmet forudsagde forsinkelse af vaccination (p<0,001). Lavere gennemførelsesrater var relateret til børn af enlige mødre (p<0,001). Gennemførelsesrater var højere blandt børn af mødre med mindre en 12 års uddannelse sammenlignet med collegeuddannelse (p<0,05). Høj gennemførelsesrate blandt latinamerikanere (p<0,05) samt afroamerikanske familier med lav indkomst/fattigdomsratio (IPR) (p<0,001)	Fokus på en stor amerikansk kohorte, som etnisk set adskiller sig meget fra en dansk sammensat kohorte	2b



Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Sansom et al., 2010, USA (95)	At undersøge hvor stor en risiko for invagination, forældre vil acceptere for at beskytte deres børn mod rotavirusdiarré. (Desuden undersøges forældres villighed til at betale for hypotetiske rotavirusvacciner, med og uden risiko for invagination, men resultater rapporteres ikke her)	Survey (tværsnit)	September 2009	260 forældre (ud af 405 mulige, dermed 64 % deltagelsesrate) til børn på 12 måneder eller derunder	For at være acceptabel blandt 50 % af deltagerne, skulle vaccinen ikke være forbundet med mere end 2.897 tilfælde af invagination blandt en fuldt vaccinerede USA-kohorte af spædbørn. For at være acceptabel blandt 90 % af vores stikprøve, skulle vaccinen ikke være forbundet med mere end 1.794 tilfælde af invagination. Vaccinen var acceptabel for 50 %, når den var forbundet med 579 operationer og 17 ekstra dødsfald. Vaccinen var acceptabel for 90 % af de adspurgte forældre, når den var forbundet med 359 operationer og 11 ekstra dødsfald. Alder, uddannelse og indkomst var signifikant ( $p \leq 0,05$ ) relateret til risikoaccept (i en multivariat-analyse) Der var en negativ sammenhæng mellem årlig husstandsindkomst og risikoaccept. Tendensen var uklar for alder og uddannelse	Begrænset generaliserbarhed i forhold til hele den amerikanske befolkning, idet der er overtal af kvinder, yngre, lavere indkomst i populationen. Desuden manglende uddybelse af årsagerne til den undersøgte risikoaccept	4

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Samad L et al., UK, 2006 (178)	At sammenligne demografiske, sociale, maternale og spædbarnsrelaterede faktorer associeret med partiel og ingen vaccination i det første leveår blandt børn i Storbritannien	Kohortestudie	-	18.488 børn født mellem september 2000 og januar 2002	Samlet set i Storbritannien, var 3,3 % af spædbørn delvist vaccineret og 1,1 % var ikke-vaccineret. Bopæl i etniske eller dårligt stillede områder, mere end eet barn (større familie), at mor var enlig eller teenager, moderens rygning i graviditeten og indlæggelse ved ni måneder (alle $p < 0,05$ ) var associeret med delvis vaccinationsstatus. En højere andel af mødre til ikke-vaccinerede børn havde videregående uddannelse eller derover ( $p < 0,05$ ), var ældre ( $p < 0,05$ ) eller var af caribisk etnicitet ( $p < 0,05$ )	Fokus på vaccinationsstatus ved et års alderen	2b
Setbon M, Raude J, 2010, Frankrig (90)	Studiet undersøger, hvilke faktorer der forudsiger intentioner om at blive vaccineret mod A/H1N1? Ift. forældre og børn er fokus: at undersøge sammenhæng mellem de socio-kognitive og socio-demografiske variable og forældres hensigt om at vaccinere deres 0-15-årige børn	Survey (computerassisteret telefon-interview) (de teoretiske modeller HBM og SRM strukturerede undersøgelsen)	Juni 2009	1.001 franske personer (antallet af forældre opgives ikke)	Følgende socio-kognitive faktorer forudsagde forældres intention om influenza A/H1N1 vaccination af børn: graden af bekymring (OR = 2,17; $p < 0,001$ ), risikoorfattelse samt tidligere erfaringer med vaccine mod sæsonbetonet influenza: Intention om vaccination af børn var mere end to gange højere (OR = 2,47; $p < 0,01$ ) blandt dem, der rapporterede tidligere erfaring med sæsonbestemt influenzavaccine. Generelt var forekomsten af bekymring dog ikke stor i populationen	Fokus på influenza-vaccination og kun i mindre omfang fokus på vaccination af børn	4

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidens- vurdering
Smalbegovic MS, 2003, UK (88)	At undersøge viden, holdninger og betyrninger vedr. vaccination og vaccineforebyggende infektioner hos forældre, hvis børn ikke har gennemført det anbefalede vaccinationsforløb	Spørgeskemaun- dersøgelse (med enkelte opføl- gende interview) (blandet metode)	-	68 forældre til børn i London (Borough of Hackney, som er et af de kvarterer i England med lavest vaccinationsoptag)	Mæslinger, fåresyge, røde hunde (MFR) og meningokok C blev oftest udeladt, som regel på grund af bekymring for vaccine sikkerhed. Kun fire børn var ikke vaccineret overhovedet: en på grund af manglende information og tre på grund af bekymring for skadelige virkninger. 23 ud af 68 respondenter fandt, at have deres barn vaccineret med en særlig vaccine var mere risikabel end ikke at vaccinere, især for MFR og meningokok C vacciner. En tredjedel forældre (33/68, 34 %) var af opfattelsen, at nogle vacciner var mere risikable end selve sygdommen. Sundhedspro- fessionelle var de mest alminde- ligt anvendte kilder til informa- tion. Rådgivning fra sundhedspersonale blev rapporteret som den mest nyttige kilde af 31/68 (48 %). 19/68 forældre var utilfredse med de oplysninger, som de fik fra sundhedspersonale. De interviewede (ti mødre) var især betyrnet for MFR-vaccinen, men ikke vaccination i almindelighed	Fokus på forældre, som ikke har fået deres børn fuldt vaccineret og disse holdninger og betyrninger. Relevant i forhold til overvejelser om børnevaccination generelt – dog begræn- set generaliserbarhed grundet et lille antal samt geografisk afgrænset bydel	4

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidensvurdering
Trauth et al., 2002, USA (92)	At undersøge hvordan lavindkomst, indreby forældre til førskolebørn tænker om børnesygdomme og forebyggelse og betydningen heraf på deres vaccinationsadfærd	Spørgeskemaundersøgelse samt journalgennemgang	Juni 1996 – januar 1997	507 forældre (lavindkomst, indreby-beboere til førskolebørn)	Den vigtigste faktor i forhold til at være forsinket med vaccination af sit barn var, at have tre eller flere børn (for alle undersøgte forsinkelser (ved tre, syv og 19 måneder). Desuden var forældre som så "vaccinationsskud som behandling" af børnesygdomme mindre sandsynligt forsinkede med vaccinationen modsat forældre, som ikke havde denne opfattelse. Forældre, som svarede ja til at have modtaget lægeinformation om vaccination, havde større sandsynlighed for ikke at være forsinkede med vaccinationen (ved syv måneder) end de, som ikke rapporterede at have modtaget information. Endeligt var forældreoverbevisninger om bivirkninger ved vaccination signifikant associeret med forsinkelse ved 19 måneder samt race (at være afrikansk amerikansk)	Størstedelen af respondenter var afrikanske amerikanere, havde mindre end 12 års uddannelse og under 10.000\$ i årlig husholdningsindkomst	4

## Bilag 4d Evidenstabel MTV-spørgsmål 1 – sekundære studier

Følgende to sekundære studier understøtter og perspektiverer MTV-spørgsmål 1 om forældres holdninger til børnevaccination:

- Brownlie J & Howson A 2005
- Stefanoff P et al 2010

Studie (forfatter, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign	Fund / bemærkninger	Evidensvurdering
Brownlie J, Howson A, 2005, Skotland/England (179)	Formålet var at belyse forældres bekymringer i relation til beslutning om MFR-vaccination og fokus på temaer vedr. tillid og angst for risiko ved vaccination	Sekundær analyse af to kvalitative studier	Der identificeres en sandsynlighedsdiskurs i forhold til forældres overvejelser om vaccination; overvejer fordele og ulemper herved. Personlige erfaringer og netværk har betydning for valg om at vaccinere. Særligt fokus på tillid. Meget teoretisk artikel, som i høj grad diskuterer sociologiske teorier	Uden for kategori (kvalitative studier)
Stefanoff P et al. 2010 England, Norge, Polen, Spanien, Sverige (93)	At undersøge forældres holdninger til vaccination på tværs af EU-lande	Sammenligning af fem tværsnitsundersøgelser (surveys) fra England, Norge, Polen, Spanien og Sverige. Undersøgelsespopulationen var forældre til børn mellem 0 – 3 år	Forældres holdninger til børnevaccination er generelt positive. Sundhedsprofessionelle fremstår som den vigtigste og mest troværdige kilde til information om vaccination. Der var forskelle i holdninger til vaccination på tværs af lande – dette reflekterer muligvis også forskelle i undersøgelsesdesign men også individuelle forskelle inden for forældrenes demografiske variable. Af de som havde forbehold overfor vaccination var engelske forældre de mest tvivlende (28 %) overfor vaccination. Svenske forældre (17 %) og spanske forældre (12 %) havde mindst tvivl. Det var særligt MFR-vaccinen, som lagde grund til tvivlen. Den mest prævalente grund til bekymring hos tvivlerne var frygt for bivirkninger pga. vaccination	4

## Bilag 4e Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet

<b>Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet</b>
<p><b>MTV-spørgsmål 1:</b> Hvad er (danske) forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination?</p>
<p><b>1. Omfang af studierne og disses metodologiske kvalitet</b> <i>Kommentér omfanget af den tilgængelige litteratur og den metodologiske kvalitet</i></p>
<p>Der er ingen sekundær kvantitativ litteratur af systematisk karakter vedr. emnet og kun en enkelt mindre systematisk kvalitativ sekundær artikel. Der er derfor søgt videre i den primære litteratur. Der er både identificeret og inkluderet primære kvalitative og kvantitative studier. De kvantitative studier er generelt på et lavt evidensniveau (primært niveau 4 og enkelte 2b), og består primært af tværsnitsstudier (ti stk., se Bilag 4c Evidensstabel MTV-spørgsmål 1– kvantitative studier) og enkelte kohortestudier, hvilket begrænser muligheden for at udtale sig om kausalitet og evidens af høj kvalitet i øvrigt. Der er således på nuværende tidspunkt ikke eksisterende evidens på dette område.</p> <p>De kvalitative studier er generelt velbeskrevne i forhold til deres metodologiske og teoretiske fundament. Manglerne er typisk i forhold til, i hvor høj grad forskerne diskuterer studiernes validitet (enten interne eller eksterne) og refleksiviteten, hvilket er den del af studiernes afrapportering. Alt i alt er konklusionerne for kvalitetsvurderingen af størstedelen af disse studier endvidere, at resultaterne giver relevante svar på de opstillede problemstillinger og danner omend ikke meget omfattende, men trods alt udgør en god baggrund og muliggør understøttelse af fundene i borgerperspektivets fokusgruppeundersøgelse. Dette dog mest for besvarelse af første MTV-spørgsmål i borgerperspektivet og ikke så meget vedr. andet spørgsmål.</p>
<p><b>2. Overførbarhed</b> <i>Kommentér, i hvilken omfang og på hvilket niveau, der kan generaliseres på baggrund af litteraturen</i></p>
<p>Fundene i litteraturen kan på et mere generelt niveau anvendes til at understøtte fundene i den danske fokusgruppeundersøgelse, som er gennemført som ny empirisk undersøgelse i forbindelse med besvarelsen af borgerperspektivet for MTV om vaccination mod rotavirus. Der er dog tale om fund med varierende fokus og problemstillinger, hvorfor der ikke i udpræget grad kan generaliseres på højt niveau på baggrund af litteraturen i sig selv. Dette havde i højere grad været tilfældet, hvis flere studier havde belyst samme problemstilling med præcist samme fokus. Studierne er præget af at have fokus på forskellige vaccinationstyper.</p> <p>En anden begrænsning i overførbarheden er endvidere, at nogle studier har fokus på undersøgelse blandt forældre, som er imod eller skeptiske over for vaccination, hvilket begrænser overførbarheden af fundene til den mere generelle befolkning, hvor vaccination typisk er normen.</p>
<p><b>3. Overensstemmelse</b> <i>Kommentér graden af overensstemmelse mellem de udvalgte artikler. Hvis der er modstridende resultater, angiv så, hvorledes gruppen vurderede, i hvilken retning resultaterne peger.</i></p>
<p>Der er generelt forskellige studier uden helt samme undersøgelsesfokus, hvorfor graden af sammenlignelighed i resultaterne er mindsket.</p> <p>Dog er det mange af de samme temaer, som går igen på tværs af studierne. Således danner der sig et billede af nogle betydningsfulde temaer i forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination til trods for divergerende studiedesigns og problemfelter.</p> <p>Der er omvendt heller ikke identificeret direkte modstridende resultater, hvorfor det kan konkluderes, i det omfang det er muligt at vurdere (hvilket er i lille omfang qua studiernes forskellighed), at der er overensstemmelse i forhold til resultaternes retning.</p>
<p><b>4. Studiedesignets betydning for resultater</b> <i>Kommentér samlet studiernes empiriske grundlag, metoder, analytiske og teoretiske perspektivers betydning for resultaterne.</i></p>

Som nævnt betyder studiedesignet blandt de kvantitative studier, at resultaterne fra disse studier ikke kan lede til kausale konklusioner og i øvrigt er præget af svag evidens. De kvalitative studier er som nævnt velbeskrevne i deres metodologiske og teoretiske fundament, og deres resultater er velstrukturerede og velbeskrevne. Der er dog tale om få studier og med forskellige vaccinationer i fokus – og ikke-danske forældrepopulationer, hvilket alt sammen bevirker, at den specifikke vidensmængde i sidste ende kun i nogen grad kan medvirke til besvarelse af MTV-spørgsmålene, og derfor fungerer bedst som en supplerende af det danske studie (fokusgruppeundersøgelsen) gennemført til at afdække borgerperspektivet.

#### **5. Konklusion**

*Udled den/de konklusioner, der kan udledes fra litteraturen, når alle ovenstående faktorer tages i betragtning.*

Der er manglende viden og ikke eksisterende evidens på området for forældres holdninger og adfærdsmønstre i forhold til børnevaccination – og i særdeleshed manglende viden i forhold til forældres holdninger og adfærdsmønstre vedrørende vaccination mod rotavirus. Således fungerer fundene i borgerdelens systematiske litteraturgennemgang primært som understøttende og et perspektiverende element for den danske fokusgruppeundersøgelses resultater frem for at agere evidensgrundlag i sig selv.

## Bilag 4f Udsendt information forud for fokusgruppeinterview

Mail og skriftlig information (Kort om...) sendt til fokusgruppedeltagere inden deltagelse

Kære forældre

Tusind tak fordi du gerne vil deltage i fokusgruppeinterviewet som Rambøll gennemfører for Sundhedsstyrelsen omhandlende forældres holdninger til børnevaccination og indførelse af vaccination mod akut maveinfektion (nærmere bestemt rotavirus, som forårsager akut maveinfektion hos små børn) i det danske børnevaccinationsprogram.

Grunden til fokusgruppeinterviewet er, at Sundhedsstyrelsen i øjeblikket gennemfører en undersøgelse – en såkaldt medicinsk teknologivurdering (MTV) - som skal belyser fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram. Som en del af undersøgelsen skal forældres holdninger og opfattelser af vaccination også belyses, og derfor er vi meget glade for, at du vil deltage og bidrage med dine erfaringer og holdninger. Vi har fundet og rekrutteret dig ved brug af et registerudtræk over forældre i Københavnsområdet med børn i alderen 0 – 2 år. Du er derfor tilfældigt udvalgt til at deltage.

Det er vigtigt at understrege, at interviewet *ikke* handler om din viden om vaccination og rotavirus, men derimod dine **holdninger** til og **erfaringer** med børnevaccination. Vedhæftet er dog lidt kort information om emnet, som du kan læse.

### Praktisk information

Hermed lige lidt kort information om fokusgruppen:

- Interviewet varer ca. 2 timer og foregår som en uformel snak, hvor alles input og erfaringer er lige vigtige
- Der vil være mellem 8 og 10 deltagere
- Jeg stiller spørgsmål undervejs, men planen er, at I primært selv diskutere og kommer med jeres erfaringer og holdninger til emnet
- Midt i processen får I lidt yderligere information om rotavirus og –vaccination, som I derefter snakker videre om
- Det er vigtigt du bliver til hele interviewet for at vi får en god proces

Jeg fungerer som moderator og desuden deltager min assistent, som hjælper med det praktiske.

Interviewet vil efterfølgende blive transskriberet og analyseret mhp. at analysere og finde mønstre i forældres holdninger, som afrapporteres (fuldkommen anonymt for dit vedkommende) i den endelige rapport.

*fortsættes på næste side*



*fortsat fra forrige side*

**Praktisk info**

Fokusgruppen foregår **onsdag den 16. november 2011 fra kl. 17.30 til kl. 19.30 i lokale 0181** (i stueetagen) i **Rambøll**.

Adressen er:  
Rambøll  
Hannemanns Allé 53  
2300 København S

Vi vil gerne bede dig om at komme i lidt god tid (ca. 5-7 min før start), så vi kan gå i gang til tiden og dermed blive færdig inden for tidsrammen.

Der er god mulighed for offentlig transport til døren med metro eller tog til Ørestad st. Der er ca. 3-4 minutters gang fra Ørestad st. til Rambøll. Der går også flere busser med stop ved Ørestad st. (buslinje 33 og 500S). Derudover er der mulighed for gæsteparkering, hvis man kommer i bil. Vedhæftet er en parkeringsoversigt.

Som tak for din deltagelse vil du modtage et gavekort til Magasin på 300 kr. Af praktiske grunde er det meget vigtigt, at du melder tilbage i god tid, hvis du bliver forhindret i at komme. Senest nogle dage i forvejen.

Du er velkommen til at skrive eller ringe til mig på hhv. [mailadresse til konsulenten] eller tlf. [telefonnummer til konsulenten], hvis du har spørgsmål.

Vel mødt!

Med venlig hilsen  
Christina Stentoft Hoxer  
konsulent, cand.scient.san.publ.  
Velfærdsudvikling

[telefonnummer til konsulenten]  
[mailadresse til konsulenten]



Hannemanns Allé 53  
DK-2300 København S  
[www.ramboll-management.dk](http://www.ramboll-management.dk)

## Kort om ...

(skriftlig information sendt til fokusgruppedeltagere inden deltagelse)

### **Børnevaccinationsprogrammet i Danmark**

- Alle børn tilbydes gratis vaccination imod en række sygdomme
- Vaccinationerne foregår hos den praktiserende læge
- Det er ved lov fastlagt hvilke tilbud, der findes
- Det er frivilligt, om forældre ønsker at lade deres børn vaccinere

### **Infektion med rotavirus...**

- skønnes at ramme 50.000 danske børn hvert år
- rammer stort set alle børn inden fem-års alderen
- medfører diarré, opkastning, feber og mavesmerter
- rammer alle børn, uanset hvor i landet de bor og hvilke sociale forhold, de lever under
- er en ekstrem smitsom sygdom, og god hygiejne er ikke tilstrækkeligt til at forhindre smittespredning

### **Vaccination imod rotavirus...**

- kan forebygge 85 % - 98 % af tilfældene
- gives som dråber i munden
- er ikke en vaccination imod diarré, men kan forhindre de fleste og mest alvorlige tilfælde
- kan medføre symptomer som ved let rotavirusinfektion
- kan kun bruges til spædbørn
- fås i øjeblikket imod egenbetaling via egen læge som receptpligtig medicin på apoteket
- kan ifølge udenlandske erfaringer medføre store gevinster – dels ved at det ubehag, som sygdommen medfører for barn og forældre fjernes eller mindskes, og dels pga. reduceret indlæggelsesdage, lægebesøg og forældrenes arbejdsfravær

## Bilag 4g Informationsoplæg om børnevaccination og om rotavirus

Kort introduktion til rotavirus og vaccination mod rotavirus givet mundtligt (med slides i baggrunden) i forbindelse med fokusgruppeinterview:

### Fakta om børnevaccination og om rotavirus

#### Hvad er det danske børnevaccinationsprogram?

I det danske vaccinations-program vaccineres der i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens anbefalinger imod ti sygdomme (se slide):

- Difteri, stivkrampe, kighoste, polio, meningitis og strubelågsbetændelse forårsaget af bakterien *Haemophilus influenzae* type b (Hib), meningitis og andre alvorlige sygdomme forårsaget af pneumokokbakterien, mæslinger, fåresyge, røde hunde, livmoderhalskræft (kun piger).
- Herudover kan kvinder, der ikke har fået MFR-vaccination, vaccineres gratis mod røde hunde.

Følger et barn det danske vaccinationsprogram, er barnet godt beskyttet mod at få disse sygdomme. Langt de fleste (> 80 %) børn vaccineres.

Vaccinationerne er gratis, og det er frivilligt, om man vil lade sit barn vaccinere. Vaccinationerne gives hos praktiserende læger.

#### Hvad er rotavirusinfektion?

Rotavirusinfektion (smitte med et virus, rotavirus) er den hyppigste og alvorligste årsag til akut maveinfektion hos småbørn. De fleste forældre kender maveinfektioner fra daginstitutionen, hvor de er et hyppigt og meget smitsomt problem. De fleste børn får sygdommen inden de fylder to år, og stort set alle børn har som fem-årige haft den. Børn kan smittes med rotavirusinfektion flere gange, men de første gange er som regel de værste (Børn i daginstitution får i gennemsnit 1 maveinfektion om året, hvoraf 1/3-1/2 skyldes rotavirus).

Det er meget forskelligt, hvor sygt det enkelte barn bliver. Infektionen kan variere fra helt milde tilfælde, til så alvorlige tilfælde, at barnet må indlægges. De fleste er ikke klar over, at der er tale om rotavirus.

Sygdommen ses hyppigst hos børn i alderen 6-24 måneder, specielt hos børn i daginstitution eller spædbørn med ældre søskende, som bringer rotavirusinfektionen med hjem, fordi den er så smitsom.

Den eneste egentlige risikofaktor for rotavirus er udsættelse for smitte. Infektionen rammer alle børn, uanset hvor i landet de bor og hvilke sociale forhold, de lever under.

#### Hvilke symptomer har et barn med rotavirusinfektion?

Infektion med rotavirus giver feber og efter et døgn tid tilkommer opkastninger, vandtynd diarré og væskemangel. Sygdommen varer normalt en uges tid. Sværhedsgraden af symptomerne er afhængig af barnets alder, og af, hvorvidt barnet har været smittet med rotavirus tidligere.

Den hyppigste og alvorligste følge af infektion med rotavirus er væskemangel (dehydrering).

Dette kan ofte forebygges i hjemmet ved tidligt og korrekt at give det syge barn rigeligt at drikke samt evt. væskebehandling i form af små mængder rehydreringsvæske med salt og sukker, som kan købes på apoteket uden recept...

Men nogle børn behøver indlæggelse, enten pga væskemangel eller fordi de er så syge, at det i begyndelsen er uklart, hvilken sygdom de fejler.

Hos den praktiserende læge vil diagnosen maveinfektion oftest blive stillet ud fra oplysninger om symptomer og udsættelse for smitte.

#### Hvordan behandles infektion med rotavirus?

Der findes ingen specifik medicin imod rotavirusinfektion, og sygdommen kan ikke behandles, men går over af sig selv i løbet af en uges tid. Hvert år er der dog 1.200 danske børn, der lider så meget af dehydrering, at de må indlægges og behandles for væskemanglen med sonde eller drop.

Syge børn med akut diarré udskiller store mængder virus i opkast og i afføring (særligt her).

Rotavirus er også et meget resistent virus der kan overleve uden for kroppen eks. på en overflade (puslebord, vandhane, legetøj) i flere dage. De store mængder virus der udskilles i kombination med at der kun skal få viruspartikler til at smitte, og at rotavirus er et meget resistent virus gør, at det svært helt at forhindre smittespredning. God hygiejne med grundig håndvask og rengøring af viruskontaminerede områder mindsker dog risikoen for smittespredning.

*fortsættes på næste side*

*fortsat fra forrige side*

#### **Hvordan foregår vaccination imod rotavirus?**

Rotavirusinfektion kan forebygges med vaccination. Barnet skal have vaccinen, der gives som dråber, to eller tre gange af den praktiserende læge

Vaccinen kan kun anvendes til spædbørn, og første dosis skal være givet inden barnet er 12-13 uger.

Der findes mange andre virus, der også forårsager maveinfektioner hos børn (og voksne) men de har oftest et kortere og mildere forløb end netop rotavirus. Mod disse andre infektioner har rotavirusvaccinen ingen effekt.

Som det er nu, kan forældre, der ønsker at deres barn skal vaccineres mod rotavirus, få dette gjort ved egenbetaling. Det koster ca. 1.000 – 1400 kr. i alt.

#### **Er der bivirkninger ved at blive vaccineret?**

Der er risiko for bivirkninger ved alle vacciner, men alvorlige bivirkninger er meget sjældne.

På nuværende tidspunkt er der i Danmark givet tilladelse til to rotavirusvacciner. Begge vacciner er særdeles gennemprøvede og regnes for meget effektive, sikre og der er ingen alvorlige bivirkninger.

Vaccinen består af levende svækket rotavirus, og derfor kan der efter vaccinationen være symptomer som ved let rotavirus diarré.

Flere vacciner består af levende svækket virus. Disse vacciner giver ofte et meget godt immunrespons mod netop dette virus, men kan til gengæld også give de samme symptomer som det sygdomsfremkaldende virus gør – men i mildere form.

## Bilag 4h Spørgeguide anvendt til fokusgruppeinterview

### SPØRREGUIDE TIL FOKUSGRUPPE

Velkommen og tak fordi I gerne ville deltage. Mit navn er Christina Hoxer, jeg er jeres moderator i dag. Jeg kommer fra Rambøll og gennemfører denne undersøgelse for Sundhedsstyrelsen.

#### KORT OM MTV'EN

Som I allerede ved gennemfører Sundhedsstyrelsen i øjeblikket en undersøgelse (medicinsk teknologivurdering (MTV)) om fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram. Et af aspekterne af denne MTV er at belyse danske forældres holdninger og opfattelser af vaccination, og det er derfor vi gennemfører vi et fokusgruppeinterview med jer i dag.

#### RAMMERNE FOR INTERVIEWET, del 1

- Interviewet varer ca. 2 timer – vi deler det op i to halvdele
- Først taler vi om holdninger til børnevaccination mere generelt og derefter får I en kort introduktion til, hvad rotavirus og rotavirusvaccination er og herefter diskutere I videre mere specifikt om denne type vaccination
- Vi holder en pause ca. halvvejs – inden informationen om rotavirus og -vaccination gives.
- Interviewet optages på bånd, men alt hvad der bliver sagt er anonymt og vil blive behandlet fortroligt - I vil ikke fremgå med navn i afreporteringen
- Jeg vil gerne understrege, at jeg ikke er læge og har ikke en indgående viden om vaccination. Min rolle i løbet af de næste to timer bliver at lære noget af jer, om de overvejelser I gør jer om vaccination.
- Til slut vil jeg nævne, at det er meget vigtigt, at vi alle bliver sammen til fokusgruppen er slut, så jeg vil bede jer om at blive tiden ud ...

#### INTRODUKTIONSPØRGSMÅL

Jeg vil gerne starte med en navnerunde, hvor I hver kort fortæller jeres fornavn, hvor mange børn I har, hvilket køn de har og hvor gamle, de er.

*fortsættes på næste side*

fortsat fra forrige side

#### RAMMERNE FOR INTERVIEWET, del 2

Tak for det – jeg vil lige sige inden vi går i gang...:

- Det er et lidt anderledes interview, fordi jeg ikke kommer til at stille så mange spørgsmål, men det derimod mest er jer som skal snakke og diskutere med hinanden
- Jeg stiller nogle overordnede spørgsmål som I derefter snakker om
- Jeg forventer ikke I er eksperter i vaccination eller rotavirus, men at I derimod giver jeres holdning til kende
- Det er helt okay at henvende sig til hinanden og spørge ind til hinandens svar, for at få gang i snakken/diskussionen
- Det er jer som er eksperterne i jeres liv – og jeg er netop interesseret i jeres erfaringer og holdninger – og ikke jeres viden om emnet.

Lad os starte ...

Først kunne jeg godt tænke mig at høre lidt generelt om jeres holdninger til vaccination generelt:

- Havde I nogle bestemte overvejelser, da I skulle beslutte, om jeres børn skulle vaccineres (for/imod)?
  - Synes I man skal vaccinere mod så mange eller så få sygdomme som muligt? (Hvorfor/begrund?)
  - (Eller er vaccination mest bare noget man gør efter lægens anvisninger?) (Hvorfor/begrund?)
- Er jeres børn vaccinerede?
  - Helt/delvist?
  - Hvorfor/hvorfor ikke?
- Hvem lytter I til, når I overvejer at lade jeres barn vaccinere?
  - Hvad foretager I jer i forhold til at beslutte jer?
- Hvad er jeres syn på de sygdomme, som man vaccinerer imod i dag? Hvilke er alvorlige og hvilke synes I er mindre alvorlige?
  - Hvorfor er de alvorlige?
  - Hvorfor er de andre mindre alvorlige?
- Hvad er jeres erfaringer med andres holdninger? (venner, familie mv.) – er det jeres indtryk, at der er nogle holdninger, der ikke er bragt på banen?
- Hvem passer/hvordan passes jeres barn så, når det er sygt?
- Hvad er jeres umiddelbare tanker om diarré sygdomme hos småbørn?
  - Er det noget I synes er alvorligt eller ej?
  - Hvorfor/hvorfor ikke?
  - (Er det fordi det er hårdt/synd for barnet med sygdom – eller gør I jer andre overvejelser? (fx betydning for hverdagen))
- Hvad er jeres umiddelbare tanker om at vaccinere mod en virus, der kan medføre akut maveinfektion (opkast, diarre og feber) hos små børn?

#### PAUSE (5-10 min)

#### INFORMATION (ca. 10 min)

- Efter I nu har hørt lidt mere om rotavirus og sygdommen som følge af den; hvor alvorlig en sygdom opfatter I, at der er tale om?
  - Hvorfor/hvorfor ikke?
- Hvilke overvejelser ville I gøre i forbindelse med beslutningen om at lade jeres børn vaccinere mod rotavirus?
  - Hvad synes I taler for og imod?
- Hvordan synes I det passer ind i forhold til børnevaccinationsprogrammet i øvrigt? (I lokalet vises slide med oversigt over vaccinationsrunderne i programmet)
- (De fleste kvinder får tilbud om at komme til en undersøgelse 8 uger efter fødslen for at vurdere normaliseringen af forholdene i fødselsvejen (gynækologisk undersøgelse). Her kunne mødre have deres baby med til rotavirus-vaccination. Erfaringerne viser, at nogle mødre alligevel har deres babyer med til konsultationen, der for det meste er rolige i den alder, men nogen gange kan det være besværligt at gennemføre konsultationen, hvis ikke babyen er rolig)
- Hvad er jeres holdninger til, at gennemføre en kombineret konsultation for moder og baby?
  - Ville I selv betale for sådan en vaccination?
  - Synes I samfundet bør indføre/betale for at undgå at børn får rotavirus?
  - Vi skal til at slutte, så jeg vil gerne høre jer – hvor sandsynligt det er, at I hver især vil lade jeres børn vaccinere mod rotavirus - når I har overvejet fordele og ulemper?

DET VAR ALT FOR NU – TUSIND TAK FORDI I DELTOG!

## Bilag 5 Organisation

### Bilag 5a Supplerende metodebeskrivelse for organisationskapitlet

Der blev foretaget en systematisk litteratursøgning den 22. november 2011 i databaserne Medline, EMBASE og CINAHL i forbindelse med vaccination og rotavirus fra perioden 2000 til november 2011.

Subject headings og inklusions- og eksklusionskriterier blev tilpasset de enkelte databaser, og der blev søgt på følgende nøgleord: rotavirus, rotavirus infection, rotavirus vaccines, diarrhea, gastroenteritis, immunization, immunisation, vaccine, vaccination, schedule, program, organization, organisation og administration. Alle ord blev søgt i både ental og flertal og som kontrollerede emneord og fritekst.

På baggrund af titel og abstract blev publikationer, der belyste overvejelser omkring administrationstidspunkter for de to vacciner eller organisatoriske erfaringer fx i forbindelse med ansvarsfordeling af opgaver, finansiering, ressourcekrav, registrering og monitorering inkluderet.

Kun publikationer på engelsk, dansk, finsk, norsk og svensk blev inkluderet, ligesom målgruppen blev afgrænset til børn fra 0-12 år. Eksklusionskriterier var vaccination af dyr eller vaccination i forbindelse med udlandsrejse.

Den systematiske søgning blev suppleret med en webbaseret søgning den 31. oktober 2011 på [www.google.com](http://www.google.com) samt på nordiske nationale myndigheders hjemmesider, herunder.

Danmark	<a href="http://www.sst.dk">www.sst.dk</a> - Sundhedsstyrelsen <a href="http://www.ssi.dk">www.ssi.dk</a> - Statens Serum Institut <a href="http://www.sum.dk">www.sum.dk</a> - Ministeriet for Sundhed og Forebyggelse
Sverige	<a href="http://www.regeringen.se">www.regeringen.se</a> <a href="http://www.socialstyrelsen.se">www.socialstyrelsen.se</a> <a href="http://www.smi.se">www.smi.se</a> - Smittskyddinstitutet
Norge	<a href="http://www.regjeringen.no">www.regjeringen.no</a> <a href="http://www.kunnskapssenteret.no">www.kunnskapssenteret.no</a>
Finland	<a href="http://www.stm.fi/sv/startside">www.stm.fi/sv/startside</a> - Social- och hälsovårdsministeriet <a href="http://www.thl.fi/sv_SE/web/sv">www.thl.fi/sv_SE/web/sv</a> - Institutet för hälsa och välfärd

Efter den 1. december 2011, hvor den norske arbejdsgruppe afleverede deres rapport til helsedepartementet blev den webbaserede søgning gentaget for Norge den 12. december 2011.

## Bilag 5b Oversigt over og spørgsmål til nøglepersoner

I nedenstående ses en oversigt over nøglepersoner, spørgsmål og svar i forbindelse med oplysninger om muligheder og barrierer for inkludering af vaccination mod rotavirus i børnevaccinationsprogrammet:

Land	Navn	Organisation
Danmark	Sigrid Poulsen, overlæge	Sundhedsstyrelsen (indtil maj 2012)
Danmark	Thea Kølsen Fischer, afdelingslæge	Sundhedsstyrelsen (indtil marts 2012)
Danmark	Christine Brot, overlæge	Sundhedsstyrelsen
Danmark	Jette Stagsted Galatius, senior-konsulent, advokat	Praktiserende Lægers Organisation
Danmark	Palle Valentiner-Branth, afdelingslæge, afsnitsleder	Statens Serum Institut, Epidemiologisk afdeling
Danmark	Niels Thulstrup, afsnitsleder	Statens Serum Institut, Sales & Business Development
Danmark	Maja Barfoed Hørsving, konsulent	Danske Regioner
Danmark	Birgitte Harbo, konsulent	Danske Regioner
Danmark	Tine Rikke Jørgensen, Public Affairs Manager	Sanofi Pasteur
Danmark	Mark Doherty, Scientific Advisor	GlaxoSmithKline
Sverige	Birgitta Lesko, Senior Medical Officer	Socialstyrelsen
Finland	Marjo Renko, overlæge, Chairwoman of Finland's national group of experts on vaccines	Department of Pediatrics, University of Oulu
Finland	Hanna Nohynek, Vaccine Safety Officer	National Institute for Health and Welfare
Finland	Terhi Kilpi, leder af børnevaccinationsprogram	National Institute for Health and Welfare
Finland	Tuija Leino, Senior Researcher	National Institute for Health and Welfare
Finland	Heini Salo, Health economist	National Institute for Health and Welfare
Norge	Marianne Klemp, Research Director	Det norske kunnskapssenter
Norge	Gunhild Hagen, Health Economist	Det norske kunnskapssenter



## Spørgsmål og svar – på baggrund af møde med Sigrød Poulsen og Thea Kølsen Fischer, Sundhedsstyrelsen

Spørgsmål	Forfatters egne notater
<p>Kan 5-ugers børneundersøgelsen i børnevaccinationsprogrammet skydes frem til 6. uge, så første dosis rotavirus vaccine kan administreres her (må først gives fra 6. uge)?</p>	<p>Umiddelbart er svaret nej. Der skal tungtvæjende grunde til. Det er en stor ting at ændre allerede eksisterende tidspunkter i børnevaccinationsprogrammet. Der henvises til vaccineleverandørerne med henblik på at afklare, hvorvidt det er muligt at vaccinere en uge tidligere end 6. uge, når barnet er til standard 5.ugers- undersøgelse (i nogle lande vaccinerer man helt ned til 2. uge). Risikoen for baseline invagination diskuteres, der indtræder ved tre måneder og om 1. dosis kan gives inden, og desuden kan der være behov for en sikkerhedsmargin, for de der får en sen konsultationstid.</p>
<p>Jeg har hørt, at det er almindeligt med en rutineundersøgelse af mor to måneder (otte uger) efter fødslen hos praktiserende læge, og her kunne første dosis i deres 3-dosis program fint passe ind. Hvordan finder jeg mest effektivt ud af, hvor almindelig den praksis er?</p>	<p>Indtrykket er, at en standard-gynækologisk undersøgelse tilbydes alle mødre otte uger efter fødslen, og her kunne moderen tage barnet med til 1. dosis vaccination, hvis der laves en ekstra konsultation i børnevaccinationsprogrammet her. Christine Brot, ekspert på børneområdet i Sundhedsstyrelsen, kan måske hjælpe med en afklaring af, hvor normal denne praksis er i Danmark. Det er en god ide at få en større dækning af gynækologiske undersøgelser, hvis ikke det allerede er normal praksis i Danmark, og ved en 8. ugers vaccine, kan man slå to fluer med et smæk.</p>
<p>I 2009 inkluderede man HPV-vaccine til piger i børnevaccinationsprogrammet, og i 2010 pneumokok-vaccine – hvilke erfaringer (hvis nogen) har man gjort sig her? Fx i forhold til ændring af tilslutning til hele børnevaccinationsprogrammet, tilpasninger i måden at informere, uddannelse i almen praksis, logistik, pristilfælde mv.?</p>	<p>Det er nogle andre typer af sygdomme, der vaccineres imod, så det er svært at sammenligne. Men børnevaccinationsprogrammet har kørt i mange år, og man er vant til at inkludere flere vacciner, så tilpasninger forventes ikke at give anledning til barrierer i forbindelse med vejledning mv. Så brug den sædvanlige praksis. Man kan godt være bekymret for effekter på tilslutningen til hele programmet ved inkludering af rotavirus vaccine, da rotavirusinfektion ikke er en invaliderende sygdom. Der er måske med undtagelse af få sygdomme ikke vacciner i programmet i dag, der ikke forebygges alvorlige følger af de sygdomme de beskytter imod. Man skal passe på med at overbelaste børnevaccinationsprogrammet, da der er mange flere vacciner, der potentielt står i kø.</p>
<p>Jeg er ikke stødt på centrale registre, hvor man indrapporterer rotavirus smitte, så er det på den baggrund rimeligt at konkludere, at i de (få) tilfælde hvor rotavirus bliver diagnosticeret, så vil det kun fremgå af praktiserende læges eget lægesystem eller i hospitalets EPI?</p>	<p>Bliver koden som uspecifik viral diarré og prøvesvar kommer efter udskrivning på hospital. Derfor er antallet af rotavirusdiagnoser groft underestimeret. I Landspatientregisteret skønnes 10 % af de faktiske indlæggelser af RV at være registreret. Se artikel af Fischer om registrering. Vigtig med særskilt evaluering og monitorering af rotavirus, hvis det inkluderes i børnevaccinationsprogrammet.</p>

Spørgsmål	Forfatters egne notater
<p>Jeg kan se på Theas 2004-artikel i <i>Pediatrics</i>, at incidenstraten for tarminvagination peaker ved fem måneder i Danmark. Nu er jeg ikke fagperson, så mit spørgsmål går på, om det er bedst at vaccinere tidligt, fordi den relative risiko for tarminvagination er lavere ved vaccine end infektion? Og er der referencer for det?</p>	<p>Sammenhæng mellem naturlig rotavirus infektion og invagination er stadig mere på det spekulative plan – det eneste patogen bekendt har givet signifikant udfald er adenovirus (CC studie fra Vietnam). Grunden til at vaccinerne tidligt er, at den tetravalente RRV-TV vaccine var associeret med invagination og for at undgå lignende (yderst lille - vaccinerne er jo testet i &gt;50.000 børn hver for netop at udelukke sammenhæng med invagination) risiko undgår man for så vidt muligt, at vaccinerne i det invagnations-følsomme aldersvindue. Risikoen er altså bestemt højere ved vaccination med RRV-TV (ikke i samme grad for Rotarix el RotaTeq). Henvisning til indlægssedlen/produktresumé for RotaTeq.</p>
<p>Kan en af jer forfatte tre linjer på skrift, der beskriver, hvorfor der skal tungtvejende grunde til at flytte fem-ugers undersøgelsen en uge (til 6. uge) i børnevaccinationsprogrammet. Det er en central afgrænsning, og udover at det er lovbestemt i bekendtgørelsen, og det er "besværligt", så tænker jeg også, at der må være nogle kliniske argumenter, som jeg ikke er ekspert i. Har i mulighed for at hjælpe?</p>	<p>Der henvises til Christine Brot i Sundhedsstyrelsen.</p>

## Spørgsmål og forfatterens resumé af mailsvar – Jette Stagsted Galatius, PLO

Spørgsmål	Forfatterens resumé af mailsvar
<p>Hvad har PLO og praktiserende læger haft af tidligere erfaringer med inkludering af andre vacciner i det danske børnevaccinationsprogram, fx i forbindelse med introduktionen af HPV-vaccine i 2009 og pneumokokvaccine i 2010? Fx. omhandlende ekstra tidsforbrug, afregning, uddannelse af læger og praksissygeplejersker, logistik, information til forældre og borgere, registrering og monitorering.</p> <p>Hvad er PLOs holdning til inkludering af rotavirus-vaccine i det danske børnevaccinationsprogram?</p> <p>Er der noget særligt, som beslutningstagerne skal være opmærksom på, når de skal afgøre om en landsdækkende rotavirusvaccine skal inkluderes i børnevaccinationsprogrammet?</p> <p>Hvis nu vaccinen bliver implementeret og skal foregå sammen med et eksisterende besøg i ét af de fire scenarier [se Figur 7 for oversigt over foreslåede organisatoriske tilpasningsmuligheder] – kan du så give et bud på, hvad i mener ændringerne skal have af konsekvenser for profylakseaffæten og/eller honorar for konsultation?</p>	<p>PLO's bestyrelse har drøftet overvejelserne om indførelse af rotavirusvaccine i det danske børnevaccinationsprogram samt de fire konkrete foreslåede tilpasningsmuligheder. PLO påpeger hensynet til, at der bør være sammenhæng i børnevaccinationsprogrammet, og at den aktuelle rotavirusvaccine efter PLO's opfattelse er mindre vigtig i forhold til de andre børnevaccinationer i programmet. En inkludering af vaccinen uanset modellen vil kræve ekstra information og dermed tid og krav om øget honorar til den praktiserende læge. Hvor meget det drejer sig om må være op til en overenskomstforhandling.</p> <p>Vedrørende de konkrete overvejelser om mulige tilpasninger til det danske børnevaccinationsprogram, så er PLO ikke bekendt med baggrunden for, at børneundersøgelsen ligger ved fem uger som skitseret i mulighed 1. Men umiddelbart har PLO ingen bemærkninger til flytningen til seks uger, hvis der er gode argumenter for det. At påbegynde vaccination ved moderens post partum undersøgelse (mulighed 2) kunne også være ok, men kræver endnu mere tid da barnet ikke er inkluderet i undersøgelse på forhånd. Dette vurderer PLO til muligvis at blive den dyreste løsning – som også tager fokus fra efterundersøgelsen af mor. Vedrørende off-label brug (mulighed 3), så må andre eksperter afgøre om det kan lade sig gøre, og er det muligt, så er det en fin løsning for PLO. Skulle en 2-dosis vaccine vinde udbudsrunderen, så vurderes denne tilpasning ved de i forvejen eksisterende konsultationer ved tre og fem måneder som bedst (mulighed 4) – også fordi det er nemmest at administrere vaccine, når barnet er lidt ældre. Forældrene vil ofte være mere bekymrede for at give de helt små vaccinationer.</p>

### Spørgsmål og svar fra Palle Valentiner-Branth, Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut

Spørgsmål	Forfatterens egne noter på baggrund af telefonsamtale
<p>Det er ikke almindeligt, at børnene bliver vaccineret på dato – har SSI et overblik over, hvor "sent" børnene bliver vaccinerede i dag? Kan 2-3 doser nås inden måned seks?</p>	<p>Dette bliver offentliggjort løbende via EPI-nyt.</p>
<p>Ved du, om Statens Serum Institut har en holdning til inkludering af rotavirusvacciner i det danske børnevaccinationsprogram? Umiddelbart tænkes i to modeller: 1) Tænke i at godkende 1. dosis efter fem uger samtidig med undersøgelse (6 uger i dag). 2) Ny konsultation efter otte uger – har SSI en holdning til det?</p>	<p>MTV'en om vaccination mod rotavirus afventes.</p>
<p>Hvad har de tidligere erfaringer med inkludering af andre vacciner i det danske børnevaccinationsprogram været, fx. i forbindelse med overvågning og tilslutning til programmet samt omkring udlevering, opbevaring og transport af HPV-vacciner i 2008 og pneumokokvacciner i 2010?</p>	<p>Dette bliver offentliggjort løbende via EPI-nyt.</p>
<p>Hvordan foregår overvågning af børnevaccinationsprogrammet i dag?</p>	<p>Henvisning til hjemmeside på <a href="http://www.ssi.dk">www.ssi.dk</a></p>
<p>Er der noget særligt som beslutningstagerne skal være opmærksom på, når de skal afgøre om en landsdækkende rotavirusvaccine skal inkluderes i børnevaccinationsprogrammet?</p>	<p>SSI kan fortsat varetage overvågning af vaccinetilslutningen.</p>

## Spørgsmål og forfatterens resumé af mailsvar fra Niels Thulstrup, Sales & Business Development, Statens Serum Institut

Spørgsmål	Forfatterens resumé af mailsvar
<p>Forventer din afdeling ændringer i den måde rotavirusvaccinerne (Rotarix eller RotaTeq) skal håndteres på i forhold til de allerede inkluderede vacciner i børnevaccinationsprogrammet – både i forhold til selve logistikken (opbevaring/transport) og i forhold til anskaffelse?</p> <p>Hvor lang tid vil der efter en udbudsrunde gå, før der er doser nok i børnevaccinationsprogrammet til at gå i gang med et rotavirusvaccine bestående af enten to doser Rotarix eller tre doser RotaTeq?</p> <p>Hvad er det årlige behov for doser?</p> <p>Hvor lang tid tager en udbudsrunde?</p> <p>Må Danmark på forhånd lægge sig fast på en model fx Rotarix frem for RotaTeq eller hvad siger udbudsreglerne?</p>	<p>Der forventes ikke store ændringer på Statens Serums Institut. Man skal dog tage hensyn til, at der skal være tid til udbudet og på, at de praktiserende læger naturligvis skal opbevare ringsplads til vaccinerne. Derudover vurderes det, at der kommer til at gå to-tre måneder fra et udbud er vundet til vaccinerne er tilgængelige hos de praktiserende læger. Leverandøren skal normalt have et par måneder til produktion og efterfølgende skal det til SSI, frigives og sendes videre ud til lægerne. Desuden skal der arbejdes med et lille spild i størrelsesordenen 5-10 %.</p> <p>Med hensyn til at sende vaccinationsprogrammet i udbud, så må man som hovedregel ikke på forhånd lægge sig fast på en model, men der er undtagelser. For en grundig udredning skal den aktuelle situation tages i betragtning og analyseres, idet der er nogen undtagelsesbestemmelser i udbudsdirektivet, ligesom produkterne kan være så forskellige, at man kan vælge det ene produkt. For en fuldstændig udredning bør Kammeradvokaten eller andre eksperter på dette område inddrages. Fra SSI starter med en udbudsrunde til den er afsluttet skal man nok regne fire måneder, men det afhænger af en række ting, herunder hvor stor forskel der er på vaccinerne.</p>

## Spørgsmål og forfatterens resumé af mailsvar fra Danske Regioner

Spørgsmål	Forfatterens resumé af mailsvar
<p>Hvad er Danske Regioners kommentarer til en eventuel tilpasning af vaccination mod rotavirus i det eksisterende børnevaccinationsprogram i et af de 4 scenarier [se Figur 7 for oversigt over foreslåede organisatoriske tilpasningsmuligheder]?</p>	<p>Vedr. valg af tilpasningsmodel bør man vælge den model, der er lettest og mindst omkostningsstungt at implementere i det nuværende børnevaccinationsprogram. Det er i den forbindelse et væsentligt hensyn, at vaccinationerne placeres samtidigt med øvrige børneundersøgelser og vaccinationer af hensyn til tilslutningsgraden og omkostningerne i almen praksis. Regionerne tager også forbehold for et eventuelt DUT-krav.</p>

## Spørgsmål og forfatters resume af mailsvar fra Christine Brot, Sundhedsstyrelsen

<b>Spørgsmål</b>	<b>Forfatters resume af mailsvar</b>
<p>1) Har du mulighed for at oplyse mig om, hvilke argumenter der er for at placere 5. ugers børneundersøgelsen netop her og ikke i uge 6 (jeg er med på, at undersøgelsen er lovbestemt, og at det er organisatorisk besværligt at flytte den)?</p> <p>2) Statens Serum Institut oplyser i EPI-nyt, at det ikke er unormalt, at mange kommer for sent til vaccinationstidspunkterne i børnevaccinationsprogrammet – ved du, om det også gælder for børneundersøgelserne?</p>	<p>5-ugers undersøgelsen er den første rutinemæssige lægeundersøgelse af spædbarnet efter fødslen. Tidligere blev alle nyfødte tilsat af en pædiater eller praktiserende læge i den første uge efter fødslen. Denne systematiske undersøgelse blev afskaffet i 2009, hvorfor nyfødte nu kun undersøges af en læge på indikation. Endvidere foregår mange fødsler ambulante.</p> <p>5-ugers undersøgelsen er derfor af stor betydning i forhold til at opspore eventuelle ukendte medfødte tilstande eller sygdomme, og det vil derfor ikke umiddelbart være hensigtsmæssigt at rykke undersøgelsen til et senere tidspunkt.</p> <p>Vaccinationer og børneundersøgelser hænger sammen – de foretages som hovedregel i samme seance.</p>

## Spørgsmål og resumé af mailsvar fra Birgitta Lesko, Socialstyrelsen, Sverige

<b>Spørgsmål</b>	<b>Forfatters resumé af mailsvar</b>
<p><i>In Denmark, the Danish National Board of Health has just begun a Health Technology Assessment (HTA) of rotavirus vaccination of infants. The purpose of the HTA is to assess the prerequisites and consequences of accommodating vaccination against rotavirus in the Danish Child Vaccination Programme. I am responsible for an organizational analysis and broad on board as an external consultant.</i></p> <p><i>As part of the HTA, a status on the adoption on rotavirus-vaccine in the Nordic countries will be presented.</i></p> <p><i>Do you know who I can contact in Sweden to learn a little more about where Sweden is in the decision process?</i></p>	<p>Birgitta Lesko svarer den 28. november 2011, at en MTV omhandlende vaccination mod rotavirus i det svenske Børnevaccinationsprogram bliver udarbejdet i løbet af 2012.</p> <p>I en mail dateret den 2. maj 2012 orienterer Birgitta Lesko om, at udarbejdelse af MTV'en er udsendt og først forventes påbegyndt i 2013. Dettets skyldes, at man afventer en revision af det juridiske grundlag for børnevaccinationsprogrammet.</p>

## Spørgsmål og resumé af mailsvar fra finske eksperter (personer med kendskab til MTV og rotavirusvaccination)

- Marjo Renko
- Hanna Nohynek
- Tuija Leino
- Heini Salo & Terhi Kilpi har ikke besvaret henvendelserne

Spørgsmål	Forfatterens resumé af mailsvar
<p>In Denmark, the Danish National Board of Health has begun a Health Technology Assessment (HTA) of rotavirus vaccination for all infants in Denmark. The purpose of the HTA is to assess the prerequisites and consequences of accommodating vaccination against rotavirus in the Danish Child Vaccination Programme which currently has early visits to GPs at 5 weeks, 3 month and 5 month. The HTA will include four chapters: effectiveness/safety, parents' attitudes, organisational analysis and cost-effectiveness. I am responsible for the organizational analysis and broad on board as an external consultant.</p> <p>Health burden, safety and cost-effectiveness of RV-vaccines are of greatest importance, but decision-makers in Denmark are also keen to gain knowledge from the experiences from other countries from the practical implementation of RV-vaccine in their national vaccination programmes, which is why I have the following 3 questions:</p> <p>1. Do you know if there were any other issues assessed up to the decision to include rotavirus-vaccine in Finland's childhood vaccination programme in 2009, besides the assessment "Folkhälsoinstitutets arbetsgrupps utredning om vaccinering av barn mot rotavirus"? I am specifically interested in analyses of</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- the precise timing of vaccinations in the programme</li> <li>- changes in procurement or logistical practices</li> <li>- changes in registering the administration of vaccines or the reimbursement of GPs or "well-baby clinics"</li> </ul> <p>2. Why did Finland place a visit at 2 month in the national vaccination programme? Was it solely to accommodate RotaTeq (3 doses required) or were there other reasons? Would a 2 month visit have been relevant if Rotarix (2 doses required) has been chosen? In Denmark, we are currently investigating the possibility to place the first dose after 5 weeks, to accommodate both vaccines in our programme. Did Finland have the same thoughts?</p> <p>3. I have come across a statement that says that the Finnish RV- programme will be evaluated in 2011. Do you know what the experiences from the evaluation are?</p>	<p>Marjo Renko har ikke længere berøring med MTV-arbejde, og henviser derfor til The National Institute for Health and Welfare. Han mener, at 2-måneders besøg allerede eksisterede forud for implementering af vaccination mod rotavirus i det finske Børnevaccinationsprogram.</p> <p>Hanna Nohynek henviser til lederen af Børnevaccinationsprogrammet Tuija Leino.</p> <p>Tuija Leino besvarer alle tre spørgsmål:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Han har ikke kendskab til andre finske undersøgelser. Den tidsmæssige placering af vaccinationerne afhænger af den valgte vaccine (to muligheder), og blev derfor ikke undersøgt forud for valget om at implementere rotavirusvaccination i det finske børnevaccinationsprogram. Vaccinerne købes centralt af det ansvarshavende departement og er gratis for borgerne. Elektroniske registreringer finder sted på lige fod med øvrige vacciner.</li> <li>2. Det finske børnevaccinationsprogram inkluderede i forvejen et 2-måneders besøg, hvis formål er et sundhedstjek af en række parametre hos babyerne og ikke en post-partum undersøgelse af mødrene, som foretages andetsteds med personalet trænet hertil.</li> <li>3. Rotavirusvaccination er nu evalueret med fokus på sygdomsbyrde.</li> </ol>

Spørgsmål	Forfatterens resumé af mailsvar
<p><b>Andet Spørgsmål til Tuija Leino</b>  <i>Your answers have been most useful and I hope you have the opportunity to answer an additional (short) one.  Our task force is interested in asking you about the 2 month visit: You say that no "extra" visit was chosen, since there was a 2 month visit anyway. But what kind of visit was set at 2 months before introduction of RotaTeq?  Was it a post-partum examination of the mother or the first examination of the newborn that was "moved" from the earlier "4-6 weeks depending on the needs of the family"?</i></p>	<p>Tuija Leino besvarer alle tre spørgsmål:  1. Han har ikke kendskab til andre finske undersøgelser. Den tidsmæssige placering af vaccinationerne afhænger af den valgte vaccine (to muligheder), og blev derfor ikke undersøgt forud for valget om at implementere rotavirusvaccination i det finske Børnevaccinationsprogram. Vaccinerne købes centralt af det ansvarshavende departement, og er gratis for borgerne. Elektroniske registreringer finder sted på lige fod med øvrige vacciner.  2. Det finske børnevaccinationsprogram inkluderer i forvejen et 2-måneders besøg, hvis formål er et sundhedstjek af en række parametre hos babyerne, og ikke en post-partum undersøgelse af mødrene, som foretages andetsteds med personalet trænet hertil.  3. Rotavirusvaccination er nu evalueret med fokus på sygdomsbyrde.</p> <p>Forfatterens resumé af mailsvar fra Tuija Leino:  Alle vacciner gives ved sundhedstjek af børnene, hvilket er planlagt ens for alle børn. Besøgene er frivillige, men stort set alle mødre søger for, at deres børn deltager. Ved sundhedstjekkene undersøges en række parametre. Sygeplejerske vaccinerer i Finland.</p> <p>Post-partum undersøgelsen af mødre udføres af en læge, og finder ikke sted i samme lokale som sundhedstjekket af børnene. Sygeplejersker som følger graviditeten er uddannet anderledes end sygeplejersker, som undersøger børnene.</p>



**Spørgsmål og svar fra norske eksperter – resumé af mailsvar fra Marianne Klemp og Gunhild Hagen, Nasjonalt kunnskapssenter for helsej-  
nesten i Norge**

Spørgsmål	Forfatterens resumé af mailsvar
<p><i>I am writing to you, since I have been told that you both have been contributors to the assessment of including rotavirus vaccines in the Norwegian childhood vaccinations programme.</i></p> <p><i>In Denmark, the Danish National Board of Health has begun a Health Technology Assessment (HTA) of rotavirus vaccination of infants. The purpose of the HTA is to assess the prerequisites and consequences of accommodating vaccination against rotavirus in the Danish Child Vaccination Programme which currently has early visits to GPs at 5 weeks, 3 month and 5 month. The HTA will include four chapters: effectiveness/safety, parents' attitudes, organisational analysis and cost-effectiveness. I am responsible for the organizational analysis and broad on board as an external consultant.</i></p> <p><i>In the report "Kostnadseffektivitet av å inkludere vaksinasjon mot rotavirus i det norske barnvaksinasjonsprogrammet" the conclusion is that rotavirus vaccine is likely to be cost-effective from a societal perspective but not from a health care perspective.</i></p> <p><i>1. Based on this conclusion, what is the status in Norway for deciding whether or not to accommodate rotavirus-vaccines into the Norwegian childhood vaccination programme? Has the decision been postponed or are additional assessments under way?</i></p> <p><i>2. Do you know if there are any other issues than cost-effectiveness of concern to decision makers currently in Norway? I am specifically interested in debates/analyses of the precise timing of vaccinations in the programme changes in procurement and logistical practices changes in registering the administration of vaccines or reimbursement of general practitioners</i></p>	<p>Den 23. november 2011 er en rapport omhandlende evt. implementering af rotavirusvaccination i det norske Børnevaccinationsprogram under udarbejdelse af Folkehelseinstituttet til Helse- og omsorgsdepartementet med snarlig afleveringsfrist.</p> <p>Den 1. december 2011 opdateres svaret, idet Folkehelseinstituttet anbefaler implementering af rotavirusvaccination.</p> <p>Den 24. april 2012 orienteres om, at Helse- og omsorgsdepartementet har bedt Nasjonalt råd for kvalitet og prioritering i helse og omsorgssektoren om at vurdere muligheden for at indføre rotavirusvaccination i Norge. Dette planlægges at blive behandlet på et møde den 6. juni 2012.</p>

## Bilag 5c Spørgsmål til vaccineproducenter

### Spørgsmål fra projektgruppen bag denne MTV til begge vaccineproducenter til de opstillede organisatoriske muligheder for inkludering af rotavirusvaccination i det danske børnevaccinationsprogram

Spørgsmål	Forfatterens resumé af mailsvar
<p>I forbindelse med den igangværende medicinske teknologivurdering af fordele og ulemper ved at indføre vaccination mod rotavirus i det danske børnevaccinationsprogram arbejder med analyse af tre organisatoriske scenarier:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) At flytte den eksisterende 5-ugers børneundersøgelse en uge frem til 6. uge, så 1. dosis rotavirusvaccination kan administreres her</li><li>2) At begynde rotavirus -vaccinationsprogrammet ved 5-ugers undersøgelsen, dvs. at påbegynde 1. dosis en uge tidligere end nuværende anbefaling</li><li>3) At inkludere et ekstra besøg i børnevaccinationsprogrammet fx ved barnets 8. leveuge.</li></ol> <p>Risikoen for intussusception er en relevant faktor, og vi forstår, at incidenstraten for intussusception begynder at stige fra ca. 4-5 måneder i Danmark, og derfor kunne det være godt at starte rotavirusvaccinationsprogrammet så tidligt som muligt.</p> <p>Scenarie 2 – påbegyndelse af vaccination allerede efter 5. uge - giver anledning til følgende spørgsmål:</p> <p>Hvad er de præcise årsager til, at 1. dosis rotavirusvaccination anbefales fra 6. leveuge og ikke tidligere?</p> <p>Giver man eller har man forsøgt nogen steder i verden at give 1. dosis rotavirusvaccine tidligere end 6. leveuge – og hvad er de evt. erfaringer herfra?</p> <p>Hvad er muligheder for at give børn i Danmark 1. dosis rotavirusvaccine fra 5. leveuge?</p> <p>Af hensyn til gennemførelse af analysen, vil vi bede om jeres svar hurtigst muligt, senest 1. december 2017. Denne forespørgsel er sendt til begge rotavirusvaccineproducenter.</p>	<p>Forfatterens resumé af mailsvar fra GlaxoSmithKline</p> <p>Kommentarer til scenarie 1: Der er ikke evidens for, at tidlig vaccination, fx i uge 6 frem for uge 12, øger efficacy eller reducerer risikoprofilen for vaccination – scenarie 1 kan derfor ikke anses for fordelagtigt i forhold til nuværende praksis.</p> <p>Kommentarer til scenarie 2: At påbegynde vaccination allerede ved 5. ugers alderen vil betyde, at vaccinerne bruges udenfor de betingelser, der ligger til grund for myndighedernes godkendelse af vaccinen. I dette tilfælde kan vaccinerne virkning og bivirkninger ikke garanteres at opfylde forventningerne ligesom svaret herfor ikke længere påhviler producenten. Dette, sammen med argumentationen ovenfor, leder til, at scenarie 2 frarådes.</p> <p>Kommentarer til scenarie 3: Indførelse af et ekstra besøg ved fx 8. leveuge vil betyde, at der hvert år skal gennemføres ca. 60.000 yderligere vaccinebesøg hos den praktiserende læge, og vil betyde en unødigt meromkostning for vaccinationsprogrammet på godt otte mio. kroner årligt alene som følge af honorarer til de praktiserende læge. Sammenholdt med vores kommentarer til scenarie 1 må scenariet derfor frarådes.</p> <p>Selvom incidenstraten for intussusception i Danmark stiger ved 4-5 måneders alderen, er det ikke et argument for at vaccinere tidligere end svarende til fx i 12-ugers alderen. Infektion med rotavirus er kun en af flere mulige tilstande, der kan lede til intussusception, og denne komplikation er således ikke en signifikant indikation for at give Rotarix® vaccine. Endvidere er der ikke evidens for, at risikoen for intussusception er et sundhedsproblem, der kan reduceres ved tidligere vaccination end i 12. uge. Det kan dog ikke udelukkes, at der er en let forøget risiko for intussusception inden for de første 31 dage efter vaccination, men denne risiko er ikke bevist at være aldersspecifik. Det skal påpeges, at der i studier fra mange lande, også i Europa, ikke er fundet øget risiko for intussusception efter administration af Rotarix®.</p>

Spørgsmål	Forfatterens resumé af mailsvar
	<p>Forfatterens resumé af mailsvar fra Sanofi Pasteur MSD</p> <p>Ønskes et udbud, hvor der kan opnås en endog meget betydelig prisreduktion i forhold til de i MTV'en anførte muligheder, så er det af afgørende betydning, at præmisserne for et udbud er til stede. Ønskes et udbud, så er det mest realistiske scenarie at uge 5 besøget flyttes til uge 6. For at imødegå evt. bekymringer for en sådan ændring, kunne det være værd at bemærke, at i de nordiske lande Norge, Sverige og Finland er barnets første lægebesøg henholdsvis ved barnets 6 ugers alder (Norge), 6-12 ugers alder (Sverige) og 4-8 ugers alder (Finland). Størstedelen af de kliniske data for RotaTeq er genereret mellem 6-12 uger for første dosis, fordi dette tidspunkt passede ind i mange landes (Nordamerika og Europa) normale vaccinationsprogram. Der er altså ingen medicinsk årsag til, at første dosis i studierne med RotaTeq blev givet uge 6 i stedet for fx. uge 5. Begrænsede data tyder på, at dosering ned til 4-ugers alder ved første dosis er veltolereret.</p> <p>Hvis man venter med første dosis rotavirus vaccine til fx tre måneder, vil man ikke kunne forebygge indlæggelser af børn under tre måneder (50/100.000 personer pr. år). RotaTeq er effektiv og sikker også til præmature børn ned til uge 25.</p>

## Bilag 5d Lande med vaccination mod rotavirus

Oversigt over de lande der har indført rotavirus i deres børnevaccinationsprogram (180)

Region	Land	Vaccine	Vaccinationstids-punkter	Kommentar
Europa	Østrig	Både Rotarix og RotaTeq	7 uger - 6 måneder	
Europa	Belgien	Både Rotarix og RotaTeq	2, 3, 4 måneder	
Europa	Finland	RotaTeq	2, 3, 5 måneder	
Europa	Luxembourg	Rotarix	2 og 3 måneder	
Europa	Letland	Ingen data		Fra januar 2014
Europa	Moldova	Ingen data		Planlagt fra januar 2012
Afrika	Chad	Ingen data		Fra januar 2013
Afrika	Congo	RoteTeq	6, 10, 14 uger	Fra januar 2013
Afrika	Guinea-Bissau	Ingen data		Fra 2013
Afrika	Madagaskar	Ingen data		Fra 2013
Afrika	Rwanda	Ingen data		Planlagt fra januar 2012
Afrika	Sydafrika	Rotarix	6, 14 uger	
Afrika	Togo	Ingen data		Fra juli 2013
Afrika	Zimbabwe	RoteTeq	2, 4, 6 måneder	Fra januar 2013
Afrika	Sudan	Rotarix	6, 10 uger	Kun den nordlige del af Sudan
Afrika	Marokko	Rotarix	2, 3 måneder	
Amerika	Bolivia	Rotarix	2, 4 måneder	
Amerika	Brasilien	Rotarix	35, 97 dage	
Amerika	Colombia	Rotarix	2, 4 måneder	
Amerika	Ecuador	Rotarix	2, 4 måneder	
Amerika	El Salvador	Rotarix	2, 4 måneder	
Amerika	Guatemala	Både Rotarix og RotaTeq	2, 4, 6 måneder	Rotarix 2, 4 måneder
Amerika	Guyana	RotaTeq	2, 4, 6 måneder	
Amerika	Honduras	Rotarix	2, 4 måneder	
Amerika	Mexico	Rotarix	2, 4 måneder	
Amerika	Nicaragua	RotaTeq	2, 4, 6 måneder	
Amerika	Panama	Rotarix	2, 4 måneder	
Amerika	Paraguay	Rotarix	2, 4 måneder	
Amerika	Peru	Rotarix	2, 4 måneder	
Amerika	USA	Både Rotarix og RotaTeq	2, 4, 6 måneder	Rotarix 2, 4 måneder
Amerika	Venezuela	Rotarix	2, 4 måneder	
Mellemøsten	Israel	RotaTeq	2, 4, 6 måneder	
Mellemøsten	Bahrain	Rotarix	2, 4 måneder	
Mellemøsten	Irak	RotaTeq	2, 4, 6 måneder	
Mellemøsten	Qatar	Rotavirus vaccine	2, 6 måneder	
Oceanien	Australien	Både Rotarix og RotaTeq	2, 4, 6 måneder	Rotarix 2, 4 måneder. Delstater bestemmer selv hvilke vacciner der tilbydes
Oceanien	Marshall øerne	RotaTeq	2, 4, 6 måneder	
Oceanien	Micronesia	RotaTeq	2, 4, 6 måneder	
Oceanien	Palau	RotaTeq	6 uger, 4, 6 måneder	

## Bilag 6 Økonomi

Bilag 6a Evidenstabel

Studie (forfatter, forfattetitel, år, land, ref. nr.)	Formål	Studiedesign/ Teoretiske perspektiver	Studieperiode	Population / empirisk grundlag	Resultater	Kommentarer (centrale bias, styrker og svagheder ved studiet)	Evidens- vurdering
Samdal K, 2009, Norge (145) (Rapport fra Kunnskapss- sentret)	Hvad er omkostnings- effektiviteten ved at inkludere vaccination mod rotavirus i det norske vaccinations- program	Cost-utility ana- lyse baseret på Markov-model, hvor en fød- selskohorte føl- ges i hele deres levetid	80 år (forventet levetid for kohor- ten)	Effekt af vaccine baseres på studier af Vesikari et al. 2004, 2006, 2007. Sygdomsbyrde baseres på norske data fra studie af Flem et al. 2009. Forældrenes fravær var skønnet ud fra svenske data i Bergman et al. 2008	ICER ved Sundheds-sektor per- spektiv: Rotarix: 687.500 NOK, RotaTeq: 762.000 NOK. ICER ved samfunds-perspektiv: Hverken Rotarix eller RotaTeq er dominerende ift. ikke-vaccination	Den anvendte model er beskrevet meget detaljeret i forhold til andre studier, og de enkelte parametre og deres kilder fremgår. Der er også lavet omfattende følsom- hedsanalyser	2b

## Bilag 6b Samlet bedømmelse af litteraturens kvalitet

<b>Samlet bedømmelse af evidensens kvalitet</b>
<p><b>MTV-spørgsmål</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hvilke driftsøkonomiske konsekvenser har indførelsen af vaccination mod rotavirus?</li> <li>■ Hvad er vaccinerne cost-effectiveness forhold i hhv. et sundhedsvæsen- og samfundsmæssigt perspektiv (inklusive produktionsstab pga. sygefravær)?</li> </ul> <p>Bemærk at der kun er fundet brugbare studier vedr. sidstnævnte spørgsmål, og derfor omhandler nedenstående alene studier af cost-effectiveness.</p>
<p><b>1. Omfang af evidens</b></p> <p><i>Kommentér omfanget af den tilgængelige evidens om dette emne og den metodologiske kvalitet.</i></p> <p>Rapporten fra Kunnskapssentret (145) henviser til otte cost-utility analyser af vaccination mod rotavirus for perioden 2007-2009, mens der ved yderligere litteratursøgning er fundet yderligere seks studier fra perioden 2009-2011. Der er også fundet en oversigtsartikel.</p> <p>Cost-utility analyserne varierer med hensyn til evidensgrundlag og kvalitet. De medregner forskellige typer af direkte og indirekte omkostninger. Nogle anlægger et snævert sundhedssektorperspektiv, mens andre har et bredere samfundsperspektiv. Der er tilsvarende store forskelle i den skønnede effekt af vaccinationerne og i den estimerede byrde af rotavirusinfektion. Udgifterne pr. indlæggelse er ligeledes meget forskellige.</p>
<p><b>2. Anvendelighed</b></p> <p><i>Kommentér i hvilken grad, evidensen er direkte anvendelig til sundhedsvæsenet i Danmark.</i></p> <p>Studierne er ikke direkte anvendelige til vurdering af cost-effectiveness i Danmark.</p>
<p><b>3. Generalisering</b></p> <p><i>Kommentér, om det er rimeligt at generalisere fra undersøgelsens resultater til MTV'ens patientmålgruppe.</i></p> <p>Analyserne omhandler typisk generel vaccination til børn under fem år, og patientgruppen i studierne svarer således til patienterne i den danske MTV.</p>
<p><b>4. Overensstemmelse</b></p> <p><i>Kommentér graden af overensstemmelse mellem artiklerne i evidens Tabellen. Hvis der er modstridende resultater, angiv så, hvorledes gruppen vurderede, i hvilken retning evidensen peger.</i></p> <p>Analyserne giver ikke noget entydigt svar på, om universel vaccination er omkostningseffektiv. Der er således fundet meget forskellige resultater.</p> <p>For både Rotarix og RotaTeq ligger omkostningen pr. vundet QALY mellem at være en egentlig økonomisk gevinst (negativ omkostning) og op til ca. 1 millioner kr. Hvis der anlægges et samfundsperspektiv, er omkostningen lavere end i et smallere sundhedsvæsenperspektiv.</p> <p>I de studier hvor de to vacciner sammenlignes, er omkostningerne konsekvent lavest ved Rotarix. To ud af 14 studier viste en samfundsøkonomisk gevinst ved investering i vaccinerne.</p>
<p><b>5. Klinisk effekt</b></p> <p><i>Kommentér den potentielle kliniske effekt, den undersøgte intervention kan have – fx størrelsen af patientpopulationen, størrelsen af effekten, den gavnlige effekt i forhold til andre behandlingsmuligheder, betydning for ressourcer, balance mellem risiko og gavnlige effekt.</i></p> <p>Cost-utility analyserne beregner ikke i sig selv den kliniske effekt af vaccination, men de benytter resultater fra andre kliniske studier til at angive effektens størrelse.</p>
<p><b>6. Andre faktorer</b></p> <p><i>Angiv hvilke andre faktorer, I overvejede ved vurdering af evidensgrundlaget.</i></p> <p>De meget forskellige resultater i de 14 cost-utility analyser skal ses i lyset af, at analyserne omhandler vaccination i forskellige lande. Forskellen i estimater for helbredseffekt af vaccination, og de medregnede omkostninger er således ikke nødvendigvis pga. forskelle i kvaliteten af analyserne, men kan også skyldes forskelle mellem de lande, som analyserne laves for.</p>
<p><b>7. Evidensangivelse</b></p> <p><i>Sammenfat gruppens syntese af den evidens, der relaterer sig til denne problemstilling, når alle ovenstående faktorer tages i betragtning.</i></p> <p>Evidensniveauet af de sundhedsøkonomiske analyser er typisk 2b, idet der er tale om sammenligninger af et mindre antal alternativer mht. både klinisk effekt og omkostninger, som også medtager følsomhedsanalyser.</p>

## Bilag 6c Litteratursøgning

Systematisk litteratursøgning er foretaget af Sundhedsstyrelsen. Der er i første omgang søgt efter sekundær litteratur, jf. den anvendte metode i Bilag 2a vedr. første litteratursøgning. Denne søgning viste, at Kunnskapssenteret i Norge havde udarbejdet en MTV af vaccination mod rotavirus, som medtager cost-utility analyser frem til 2009, og som er baseret på en hensigtsmæssig søgestrategi. Derfor er det valgt at tage udgangspunkt i heri og efterfølgende søge efter primære studier publiceret i 2009-2011. Denne søgning og søgestrategien er beskrevet i Bilag 2.

Ved sortering af artiklerne er der ledt efter studier, der kunne danne grundlag for beregning af cost-utility analyser eller driftsøkonomiske analyser.

Studierne skal være fra vestlige, høj-indkomst lande og indeholde oplysninger om resourceforbrug og priserne på alle typer af ressourcer for at komme i betragtning.

Artiklerne er udvalgt på baggrund af gennemgang af søgeresultaternes titler og abstrakts samt ved kvalitetsvurdering af artiklerne.

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

Sundhedsstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
2300 København S  
Tlf. 72 22 74 00

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