



Folkhälsomyndigheten

Influensavaccination till riskgrupper

Kunskapsunderlag



Influensavaccination till riskgrupper

Kunskapsunderlag

Bindningar och jäv

Bedömningen av eventuella bindningar och jäv liksom framtagandet av detta underlag har genomförts på Socialstyrelsen. Socialstyrelsen har tidigare hanterat det samordnande ansvaret för smittskyddsområdet men den 1 juli 2015 övergick ansvaret till Folkhälsomyndigheten. Därmed publiceras underlaget i Folkhälsomyndighetens regi.

När det gäller externa experter och sakkunniga som deltagit i arbete med rapporter kräver myndigheten att de lämnar skriftliga jävsdeklarationer för potentiella intressekonflikter eller jäv. Sådana omständigheter kan föreligga om en expert t.ex. fått eller får ekonomisk ersättning från en aktör med intressen i utgången av den fråga som myndigheten behandlar eller om det finns ett tidigare eller pågående ställningstagande eller engagemang i den aktuella frågan på ett sådant sätt att det uppkommer misstanke om att opartiskheten inte kan upprätthållas.

Myndigheten tar därefter ställning till om det finns några omständigheter som skulle försvåra en objektiv värdering av det framtagna materialet och därmed inverka på myndighetens möjligheter att agera sakligt och opartiskt. Bedömningen kan mynna ut i att experten kan anlitas för uppdraget alternativt att myndigheten föreslår vissa åtgärder beträffande expertens engagemang eller att experten inte bedöms kunna delta i det aktuella arbetet.

De externa experter som medverkat i framtagandet av denna rapport har inför arbetet i enlighet med Socialstyrelsens krav lämnat en deklaration av eventuella intressekonflikter och jäv. Myndigheten har därefter bedömt att det inte föreligger några omständigheter som skulle kunna äventyra myndighetens trovärdighet. Jävsdeklarationerna och eventuella kompletterande dokument utgör allmänna handlingar som normalt är offentliga. Från den 1 juli 2015 finns handlingarna tillgängliga på Folkhälsomyndigheten.

Denna titel kan beställas från: Folkhälsomyndighetens publikationsservice,
e-post: publikationsservice@folkhalsomyndigheten.se.

Den kan även laddas ner från: www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/.

Citera gärna Folkhälsomyndighetens texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Folkhälsomyndigheten, 2016.

Artikelnummer: 15100

ISBN 978-91-7603-548-1 (pdf)

ISBN 978-91-7603-549-8 (print)

Tryck: ISY Information System AB, Halmstad.

Förord

I propositionen 2011/12:123 ”Ny ordning för nationella vaccinationsprogram” föreslog regeringen att en ny reglering av nationella vaccinations-program förs in i smittskyddslagen (2004:168). Lagförslagen trädde i kraft den 1 januari 2013 och innebar bl.a. att det numera är regeringen istället för Socialstyrelsen som fattar beslut om vilka sjukdomar som ska omfattas av nationella vaccinationsprogram. Sådana program delas upp i allmänna, som kostnadsfritt erbjuds alla personer i Sverige, och särskilda, som kostnadsfritt erbjuds individer i riskgrupper.

I samband med att den nya lagstiftningen trädde i kraft fick Socialstyrelsen i uppdrag att, i enlighet med den nya ordningen för nationella vaccinationsprogram, pröva de vacciner som Socialstyrelsen tidigare har utgett rekommendationer eller motsvarande om (S2013/240/FS (delvis), delredovisning e). Det innebär en utredning om vaccination mot influensa till riskgrupper bör ingå i ett nationella särskilt vaccinationsprogram.

Kunskapsunderlag är framtaget av experter och myndighetsrepresentanter. Det utgör en grund i denna utredning och följer den arbetsprocess som särskilt utvecklats för framtagande av beslutsunderlag till regeringen avseende nationella vaccinationsprogram (dnr: 2399-2015). En sakkunniggrupp har haft i uppgift att göra en bedömning av underlaget och ett eventuellt införande av vaccinationen i ett särskilt program. Deras slutsatser är rådgivande till Folkhälsomyndighetens slutgiltiga bedömning, och en sammanfattning från sakkunniggruppens möte återfinns i bilaga 1.

Då ansvaret för vaccinationsprogrammen övergick från Socialstyrelsen till Folkhälsomyndigheten den 1 juli 2015 fördes även regeringsuppdraget om riskgruppsvaccinationerna över. Slutredovisningen av uppdraget redovisas den 1 maj 2016 av Folkhälsomyndigheten. Arbetet med föreliggande underlag slutfördes dock på Socialstyrelsen före verksamhetsövergången. I underlaget förekommer hänvisningar till Socialstyrelsen rekommendationer om influensavaccination. Dessa rekommendationer återfinns numera hos Folkhälsomyndigheten (HSLF-FS 2015:2).

Folkhälsomyndigheten

Johan Carlson
Generaldirektör

Innehåll

Förkortningar.....	8
Inledning.....	10
Metod	11
Om influensa och influensavaccin.....	12
Sjukdomsbördan i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer	17
De målgrupper som ska erbjudas vaccination	27
Vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsbördan och på sjukdomens epidemiologi	37
Det antal doser som bedöms krävas för att uppnå önskad effekt	57
Vaccinets säkerhet	64
Vaccinets lämplighet att kombinera med övriga vacciner i de nationella vaccinationsprogrammen.....	71
Vaccinationens påverkan på verksamhet i landsting, kommuner och privata vårdgivare... 73	
Andra tillgängliga, förebyggande åtgärder eller behandlingar, som kan vidtas eller ges som alternativ till vaccination i ett nationellt vaccinationsprogram	78
Allmänhetens möjlighet att acceptera vaccinet och dess påverkan på attityder till vaccinationer generellt	84
Behovet av informationsinsatser i förhållande till allmänheten och vårdgivare och kostnaden för dessa	88
Möjligheterna till uppföljning av vaccinationens effekter i de tio ovan nämnda punkterna samt statens beräknade kostnader för uppföljning	91
Etiska och humanitära överväganden	94
Bilaga 1. Sakkunnigas bedömning	97
Bilaga 2. Projektorganisation	100

Förkortningar

ARI	<i>Acute Respiratory Infection</i>
BIV	<i>Bivalent Inactivated Influenza vaccine</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CDC	<i>Center for Disease Control and Prevention</i>
CF	Cystisk Fibros
CI	Konfidensintervall (<i>Confidence Interval</i>)
DM	Diabetes Mellitus
ECDC	<i>European Center for Disease Prevention and Control</i>
EPAR	<i>European Public Assessment Reports</i>
GBS	Guillain Barré syndrom
HI-titer	<i>Hemagglutination Inhibition titer</i>
IR	<i>Incidence Ratio</i>
ILI	Influensaliknande symptom (<i>Influenza like illness</i>)
IRR	<i>Incidence Rate Ratio</i>
JVCI	<i>Joint Committee on Vaccination and Immunization</i>
KOL	Kronisk Obstruktiv Lungsjukdom
LAIV	<i>Live Attenuated Influenza Vaccine</i>
MTX	Metotrexat
MUGAS	<i>Multiparty Group for Advance on Science</i>
NNV	<i>Number Needed to Vaccinate</i>
OR	Oddskvot (<i>Odds Ratio</i>)
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
RA	Reumatoid Artrit
RCT	<i>Randomized Clinical Trial</i>
RD	<i>Risk Difference</i>
RSV	<i>Respiratory Syncytial Virus</i>
SBU	Statens beredning för medicinsk utvärdering
SLE	Systemisk Lupus Erythematosus

TIV	<i>Trivalent Inactivated Influenza Vaccine</i>
TNF	<i>Tumor necrosis factor</i>
TREC	<i>T-cell receptor excision circles</i>
VE	Vaccineeffektivitet
WHO	Världshälsoorganisationen

Inledning

Socialstyrelsen har i uppdrag att utreda om nuvarande allmänna råd (SOSFS 1997:21(M) om vaccination mot influensa till riskgrupper bör omfattas av de nationella särskilda vaccinationsprogrammen. Föreliggande kunskapsunderlag utgör en grund i denna utredning och följer den arbetsprocess som särskilt utvecklats för framtagande av beslutsunderlag till regeringen avseende nationella vaccinationsprogram (1). Arbetsprocessen har sin utgångspunkt i de kriterier och aspekter som återfinns i smittskyddslagen (2004:168) och smittskyddsförordningen (2004:255). Dessa aspekter utgör även huvudrubrikerna i underlaget, med undantag för det hälsoekonomiska underlaget som redovisas separat.

Projektorganisationen har bestått av representanter från berörda myndigheter samt två arbetsgrupper med experter och sakkunniga inom ämnesområdet.

Expertgruppen och myndighetsrepresentanter har utarbetat föreliggande kunskapsunderlag utifrån de frågeställningar som gemensamt togs fram vid ett uppstartsmöte i maj 2014. Delar av underlaget har skrivits av representanter för nationella myndigheter (se bilaga 2). Därefter har sakkunniggruppen, utifrån underlaget, gjort en analys och bedömning om vaccinationen bör ingå i de nationella särskilda vaccinationsprogrammen (se bilaga 1). Deras bedömning har varit rådgivande för det fortsatta arbetet, som den 1 juli 2015 flyttades över till Folkhälsomyndigheten i samband med att ansvaret för vaccinationsprogrammen övergick dit från Socialstyrelsen. Den slutgiltiga bedömningen görs av Folkhälsomyndigheten, som tar fram ett förslag till regeringen gällande införande av vaccinationen i ett nationellt särskilt vaccinationsprogram. Socialstyrelsens etiska råd konsulteras och förslaget skickas sedan på remiss till berörda myndigheter, landsting, kommuner och andra intressenter innan det slutligen överlämnas till regeringen den 1 maj 2016.

Metod

Kunskapsunderlaget strävar efter att återge bästa tillgängliga kunskap inom ämnesområdet med fokus på förhållandena i Sverige. Tillgången till vetenskaplig litteratur när det gäller de olika aspekter som beskrivs i underlaget varierar kraftigt, vilket medför att även andra källor såsom statistikdatabaser, rapporter, riktlinjer och experters sakkunskap har använts.

Litteratursökningarna har begränsats till elektroniska referensdatabaser och till studier på svenska och engelska. De databaser som söktes var PubMed och Cochrane library. I första hand söktes systematiska översikter och därefter primärstudier i de fall systematiska översikter inte fanns eller var otillräckliga för att belysa de olika aspekterna i kunskapsunderlaget. Vid behov gjordes kompletterande manuella sökningar, såsom genomgång av referenslistor i framtagna studier och i översiktsartiklar.

Urvalet skedde i flera steg och de studier som inte berörde frågeställningarna exkluderades redan på titel- eller abstrakt nivå eller efter fulltextgranskning. Studier som besvarade frågeställningarna kvalitetsgranskades enligt de mallar som Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU) tillhandahåller i sin metodbok för utvärdering av metoder inom hälso- och sjukvård (2). En närmare beskrivning av sökningar och kvalitetsgranskning finns sparad på Folkhälsomyndigheten.

Referenser

1. Socialstyrelsen. Modell för framtagande av underlag till regeringen inför beslut om nationella vaccinationsprogram. Stockholm; 2013:
2. SBU. Utvärdering av metoder i hälso- och sjukvården: En handbok. 2 uppl. Stockholm: Statens beredning för medicinsk utvärdering (SBU); 2014.

Om influensa och influensavaccin

Influensa är en akut virusinfektion i luftvägarna orsakad av influensavirus. Det finns tre influensavirus som infekterar människa: A, B och C, där influensa A- och B-virus är de som orsakar influensasjukdom. Influensa C orsakar endast lättare övre luftvägsinfektion och omfattas inte av detta kunskapsunderlag.

Virologi

Influensa A-virus är ett RNA-virus som tillhör virusfamiljen ortomyxovirus. Virusets arvs massa är segmenterad vilket möjliggör influensa A-virus stora förmåga att förändra sin genetiska uppsättning. Influentatyper benämns efter två av dess ytproteiner, HA eller H, hemagglutinin och NA eller N, neuraminidas och kombinationer av dessa. Både HA och NA-proteinet förekommer i flera genetiskt skilda varianter, för närvarande 18 av HA (H1–H18) och 11 av NA (N1–N11) (1). Baserat på kombinationen av dessa proteiner klassificeras influensa A i olika subtyper. De flesta subtyper av influensa återfinns endast hos olika djurslag. För människan har de subtyper som finns hos fågel och gris visat sig vara av särskild betydelse, då delar av arvs massan hos influensavirus kan flytta från exempelvis gris till humant influensavirus och leda till en större genetisk förändring, ett s.k. shift.

Subtyperna namnges enligt följande, exemplifierat av en av de ingående stammarna i vaccinet för säsong 2014–15, influensa A/Texas/50/2012 (H3N2):

1. Typ av influensavirus, exempel influensa A
2. Värddjur (anges ej för humana influensavirus)
3. Geografisk ort där virus påvisades, exempel Texas
4. Laboratorienummer för den aktuella stammen, exempel 50
5. År då stammen påvisades, exempel 2012
6. Genetisk variant av H- och N-proteinet, exempel (H3N2)

Föränderligt virus

På grund av influensavirusets föränderliga arvs massa uppkommer nya virustyper. En del förändringar är mindre (antigen drift) och vissa större (antigen shift). När ett shift sker kan en pandemi uppkomma. Mindre förändringar, drift, kan ge större epidemier.

För närvarande cirkulerar bland människa två olika subtyper av influensa A, A(H1N1)pdm09, som är det pandemivirus som började cirkulera under 2009, samt A(H3N2) som cirkulerat sedan pandemin 1968, benämnd Hong kong.

Influensavirus B är ett mer stabilt virus och indelas inte i subtyper. Influensa B har under de senaste 25 åren cirkulerat i två genetiska former, linjetyper, B/Victoria och B/Yamagata.

I tempererat klimat cirkulerar influensa under vinterhalvåret, vilket innebär att södra halvklotet har cirkulerande influensa under våra sommarmånader. I tropikerna finns influensa utan tydliga årstidsvariationer (2).

Variation mellan säsonger

Under många år har två subtyper av influensa A cirkulerat, nämligen influensa A(H3N2) samt före pandemin A(H1N1) och efter pandemin A(H1N1)pdm09. Generellt sett ansågs innan pandemin 2009, att A(H3N2) orsakade mer överdödlighet än A(H1N1) (3). Skyddet hos olika åldersgrupper varierar. När ett för befolkningen helt nytt influensa A-virus kommer in i populationen är hela befolkningen oskyddad. Om viruset genetiskt liknar ett virus som tidigare cirkulerat i befolkningen kan vissa åldersgrupper, t.ex. äldre, ha ett bättre skydd än andra.

Pandemier

När en större förändring i influensa A-virus sker kan en pandemi uppträda. Befolkningen saknar då skydd mot det förändrade viruset och ett stort antal individer kan insjukna i influensa. Under 1900-talet har flera pandemier förekommit. 1918/19 orsakade spanska sjukan (influensa A(H1N1)) fler dödsfall än det samtidigt pågående första världskriget, och vissa beräkningar talar för att mer än 50 miljoner människor avled. Asiaten 1957 orsakades av A(H2N2) och Hong Kong 1968 av A(H3N2). År 2009 förändrades A(H1N1) så mycket att en pandemi uppkom orsakat av A(H1N1)pdm09. Efter det pandemiska året eller åren fortsätter viruset att cirkulera, och betraktas då som ett säsongsinfluensavirus. Under icke-pandemiska år benämns cirkulerande virusstammar för säsongsinfluensa. Pandemier indelas i olika faser, och Världshälsoorganisationen deklarerar när världen går in i en ny fas. Vi är nu i en postpandemisk fas enligt WHO.

Klinik och smitta

Influensa sprids genom droppsmitta och inkubationstiden är 1–3 dagar. De vanligaste symtomen omfattar hastigt isättande hög feber, frossa, värk i kroppen, huvudvärk, muskelvärk, trötthet samt ofta torrhosta. Komplikationer kan tillstå i form av lunginflammation orsakad av influensaviruset, sekundär bakteriell lunginflammation, öroninflammation samt mer sällsynta komplikationer i nervsystemet som hjärn- och hjärnhinneinflammation. Även andra mer sällsynta komplikationer förekommer. För en i övrigt frisk person är sjukdomen oftast självläkande inom en vecka.

Influensa kan också ge mer ospecifika symtom som endast feber och trötthet, vilket särskilt ses hos barn och äldre. Enligt WHO definieras ”influensa like illness” ILI som akut luftvägsinfektion med hosta och feber $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ med debut under de senaste 10 dagarna (4). Vid tolkning av studier och

övervakning är det mycket viktigt att veta att man inte enbart av symtomen kan avgöra om en person är sjuk av influensavirus eller av något annat luftvägsvirus.

Influensavaccin

Det finns ett antal olika huvudtyper av influensavacciner på den europeiska marknaden idag; såväl inaktiverade som levande vacciner. Influensavaccinets skydd är subtypspecifik och relativt kortvarigt varför ny vaccination måste genomföras inför varje influensasäsong. Vanligen innehåller influensavacciner, två influensa A-stammar och en influensa B-stam (trivalent). Vaccinstammarna väljs årligen av WHO och anpassas efter cirkulerande stammar. Det finns numera även ett fyrvalent vaccin som innehåller en andra B-stam utöver de rekommenderade stammarna. Valet av vaccinstammar görs minst sex månader före vaccinationsstart.

Nuvarande rekommendationer om influensavaccination

I samband med influensapandemin 2009, då ett nytt influensavirus spreds över världen, togs nya rekommendationer fram om vaccination mot influensa i Sverige. Dessa var ett komplement till Socialstyrelsens tidigare allmänna råd (SOSFS 1997:21) och omfattade fler riskgrupper som rekommenderades vaccination än tidigare. Efter pandemin har dessa rekommendationer uppdaterats ytterligare inför de årliga influensavaccinationerna.

Vaccinationsstrategin syftar till att skydda grupper med ökad risk för allvarlig sjukdom, dvs. allvarlig influensasjukdom och komplikationer av influensa som allvarlig försämring av underliggande grundsjukdom. Detta gäller både de grupper som har ökad risk för allvarlig sjukdom vid infektion med vanliga säsongsinfluensavirus och de grupper som identifierats ha ökad risk för allvarlig sjukdom till följd av pandemiviruset A(H1N1)pdm09 som numera ingår i säsongsinfluensan, däribland gravida kvinnor.

Riskgrupper som idag rekommenderas vaccination

Enligt nuvarande rekommendationer från Socialstyrelsen (5) bör följande grupper erbjudas vaccination

- personer över 65 års ålder
- gravida kvinnor i andra och tredje trimestern
- personer med kroniska sjukdomar
 - kronisk hjärt- och/eller lungsjukdom
 - instabil diabetes mellitus
 - kraftigt nedsatt infektionsförsvar (av sjukdom eller medicinering)
 - kronisk lever- eller njursvikt
 - astma (för barn- och ungdom gäller svår astma (grad 4) med funktionsnedsättning)

- extrem fetma (störst risk vid BMI > 40) eller neuromuskulära sjukdomar som påverkar andningen
- flerfunktionshinder hos barn.

Dessutom rekommenderas vaccination av hushållskontakter och sjukvårdspersonal runt personer med kraftigt nedsatt infektionsförsvar eftersom denna riskgrupp är svårare att skydda med vaccination än andra riskgrupper.

Vaccinationsstrategier i andra länder

WHO rekommenderar vaccination mot säsongsinfluensa till alla över 65 år, personer med kroniska underliggande sjukdomar, gravida, barn mellan 6 månader och 5 års ålder samt hälso- och sjukvårdspersonal (6).

Liksom Sverige har många andra länder i Europa rekommendationer som liknar WHO:s (undantaget rekommendationerna för friska barn), t.ex. Danmark, Norge, Tyskland, Holland och Frankrike. Några länder rekommenderar även vaccination av friska barn. I t.ex. Finland erbjuds numera alla barn i åldern 6–35 månader årlig vaccination mot säsongsinfluensa och Storbritannien beslutade 2012 att stegvis utvidga influensavaccinationsprogrammet så att det kommer att inkludera alla barn i åldrarna 2 till och med 16 år (7-13).

I USA rekommenderas vaccination mot influensa för alla som är 6 månader och äldre (14).

Referenser

1. Tong, S, Zhu, X, Li, Y, Shi, M, Zhang, J, Bourgeois, M, et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog.* 2013; 9(10):e1003657.
2. Statement on influenza vaccination for the 2007-2008 season. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep.* 2007; 33(Acs-7):1-38.
3. Simonsen, L, Clarke, MJ, Williamson, GD, Stroup, DF, Arden, NH, Schonberger, LB. The impact of influenza epidemics on mortality: introducing a severity index. *American journal of public health.* 1997; 87(12):1944-50.
4. WHO surveillance case definitions for ILI and SARI. Hämtad 2015-03-16 från: http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/ili_sari_surveillance_case_definition/en/
5. Socialstyrelsen. Rekommendationer för profylax och behandling av influensa. 2013:
6. Influenza (Seasonal), Fact sheet N°211, March 2014. Hämtad 2015-03-16 från: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
7. Sundhedsstyrelsen. Inflenzavaccination. Hämtad 2015-03-16 från: <http://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/vaccination/inflenzavaccination/>
8. Norwegian Institute of Public Health, Influenza - Fact sheet about seasonal influenza. Hämtad 2015-03-16 från: <http://www.fhi.no/artikler/?id=108118>
9. Falkenhorst, G, Harder, T, Remschmidt, C, Terhardt, M, Zepp, F. Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2013; 56(11):1557-64.

10. Government of the Netherlands, Seasonal flu vaccination. Hämtad 2015-03-16 från:
<http://www.government.nl/issues/vaccinations/seasonal-flu-vaccination>
11. Haut Conseil de la santé publique, Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014: Hämtad 2015-03-16.
12. Riskgrupper på grund av sjukdom eller behandling. Hämtad 2015-03-16 från:
<https://www.thl.fi/sv/web/vaccinationer/vaccin-och-sjukdomar/vacciner-a-o/sasongsinfluensavaccinering/riskgrupper-pa-grund-av-sjukdom-eller-behandling>
13. Government of UK, Annual flu programme. Hämtad 2015-03-16 från:
<https://www.gov.uk/government/collections/annual-flu-programme>
14. CDC, Vaccination: Who Should Do It, Who Should Not and Who Should Take Precautions. Hämtad 2015-03-16 från: <http://www.cdc.gov/flu/protect/whoshouldvax.htm#annual-vaccination>

Sjukdomsördan i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer

Influensa kan hos vissa individer vara en allvarlig sjukdom och kräva sjukskrivning, sjukhusvård, intensivvård och orsaka dödsfall. För övrigt fullt friska barn och vuxna behöver dock i de flesta fall inte sjukhusvårdas eller besöka läkare vid influensasjukdom.

De övervakningssystem som finns för influensa måste därför ta hänsyn till ett flertal parametrar, vilket inbegriper sjukhusvård, läkarbesök, sjukskrivningar, sjukfrånvaro från arbetsplatser, förskola och skolor samt dödlighet. För att även övervaka lindrig sjukdom behöver komplettering ske med system som mäter andra parametrar. I Sverige används idag exempelvis ett system där man följer befolkningens sökningar på feber och andra symtom på influensa på 1177 Vårdguidens webbplats (www.1177.se).

Utfallsmåtten vid studier av influensa kan vara laboratorieverifierade fall, fall med ILI, diagnos baserad på symtom, svår luftvägssjukdom (ARI) eller självrapporterade symtom (1) såsom feber och hosta. Dessa symtom kan uppträda vid infektion med flera andra luftvägsvirus. Då flera studier och övervakningssystem använder begreppet ILI som utfall för influensa kan resultaten vara mycket svårtolkade. Inte minst gäller det om den studerade influensasäsongen infaller samtidigt som den årliga epidemin orsakad av RSV (*respiratory syncytial virus*). RSV är ett vanligt förekommande virus hos småbarn, men reinfektioner förekommer livet ut, oftast i form av övre luftvägsinfektioner, men hos äldre även som lunginflammation. Det finns även flera andra luftvägsvirus som kan ge ILI. Den definitiva influensadiagnosen sätts med hjälp av laboratediagnostik. Prover för influensa tas vanligen endast på svårt sjuka patienter, i studiesyfte och i vissa övervakningssystem, vilket innebär att antalet fall av laboratorieverifierad influensa är en underrapportering av det verkliga antalet influensasjuka.

Ytterligare en aspekt att ta hänsyn till vid en jämförelse av olika studier och övervakningssystem är den diagnostikens utveckling. Idag ställs diagnos med mycket känsliga molekylärbiologiska metoder, vanligen PCR, i prover från luftvägarna. Tidigare användes virusodling, antigen-detektion och serologi med parade sera. De nyare molekylärbiologiska metoderna har högre känslighet än tidigare använda metoder som virusodling och antigen-detektion, vilket man bör ha i åtanke när man jämför studier som använt olika metoder. Sannolikt har även benägenheten att ta prover för influensadiagnostik ökat då provsvar kan levereras snabbare än tidigare, och metoderna har högre känslighet och finns tillgängliga på fler laboratorier än tidigare.

För att beskriva sjukdomsördan har data extraherats från litteratursökningar. Dessutom har data hämtats från Folkhälsomyndigheten, WHO, CDC, samt kanadensiska och brittiska folkhälsomyndigheter. Litteratursökningar har utförts avseende systematiska översikter. För vissa frågeställningar, t.ex. för svenska data,

har även primärstudier eftersökts. Generellt sett har ytterst få systematiska översikter identifierats, och alla frågeställningar har därför inte kunnat belysas. Få författare har beräknat incidens med hjälp av metaanalys. En av anledningarna till detta är att studierna haft mycket skiftande upplägg, från studier av sjukdomsutbrott på lokala sjukhus i utvecklingsländer till längre kohortstudier på universitetssjukhus i utvecklade länder. En anledning är också att influensa har en komplex epidemiologi, där epidemier av olika storlek avlöser varandra, och där svårighetsgraden av sjukdom varierar mellan olika subtyper. Som nämnts måste man också ta hänsyn till att diagnostiken utvecklats under de senaste åren, och dagens känsliga molekylärbioologiska metoder hittar fler fall än för bara tio år sedan.

Sjukdomsördan i samhället

Länder och regioner

WHO

I WHO:s faktablad 211 anges årlig incidens av influensa till 5–10 procent av vuxna och 20–30 procent av barn. Globalt uppskattas, enligt WHO, mellan 3 och 5 miljoner människor insjukna i svår influensa varje år, och ge upphov till 250 000–500 000 dödsfall (2). Detta estimat av dödlighet och sjukdomsörda anges utan hänvisning till källor, och stämmer inte helt med andra, nedan angivna beräkningar.

Sverige

I den årliga influensarapporten från Folkhälsomyndigheten, tidigare Smittskyddsinstitutet, redovisas data avseende antalet laborieverifierade fall samt nämndata för dessa, data från sentinelövervakningen med incidens av ILI, beräknad överdödlighet och antal intensivvårdade patienter. Vissa data extraherade från åren efter pandemin 2009–2010 redovisas i tabell 1 (3-6). Svenska primärstudier avseende sjukdomsörda i samhället har inte kunnat identifieras.

Socialstyrelsen har arbetat med en modell för beräkning av överdödlighet i influensa. Detta arbete har bl.a. presenterats på influensadagen 2012, (7). men då modellen ännu inte finns publicerad presenteras den inte i detta underlag (*work in progress*, personligt meddelande Martin Holmberg). Modellen överlämnades till dåvarande Smittskyddsinstitutet 2013.

Tabell 1. Sammanställning av data från nationella influensarapporter 2010-2014*

Säsong	Sammanfattande bedömning	Dominerande influensatyp	Frivillig laboratorierapportering samt rapportering enligt smittskyddslagen	
			Totalt antal testade prov	Antal och andel positiva prov samt antal influensa A (IA) respektive influensa B (IB)
2013–14	Relativt mild	Influensa A(H1N1)pdm09**	22 330	2 585 (11,6 %) (IA:2 372, IB:213)
2012–13	Ovanligt svår	Tre subtyper orsakade epidemi, A(H3N2)§, A(H1N1)pdm09 samt B.	31 750	8 197 (25 %) (IA 5 340, IB 2 857)
2011–12	Postpandemisk säsong. Sen och intensiv epidemi med säsongsinfluensa.	Influensa A(H3N2)	22 283	4 813 (IA 4 664, IB 149)
2010–11	Postpandemisk säsong. Intensiv och utdragen epidemi.	A(H1N1)pdm09 och B	18 442	3 689 (IA 1 823, IB 1 866)

* Årsrapporter från Folkhälsomyndigheten (2013–2014) samt SMI (2010–2013)

** Influensa A(H1N1)pdm09 omfattas av smittskyddslagen. Laboratorierna anmäler varje diagnostiserat fall av influensa A(H1N1)pdm09, och alla fall av sjukhusvårdad A(H1N1)pdm09 anmäls av behandlande läkare.

§ Säsongsinfluensa A och B omfattas enbart av frivillig laboratorierapportering, vilket innebär att laboratorierna på frivillig veckobasis rapporterar laboratorieverifierade fall samt nämndata (antalet utförda analyser).

Europa

European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) refererar på sin webbplats till primärstudier som beräknat dödlighet och applicerar dem på den europeiska befolkningen. För Europas ca 500 miljoner invånare uppskattas att överdödligheten varje influensasäsong uppgår till ca 38 500 personer (incidens 25 per 100 000 invånare och år), med stor variation mellan olika säsonger (8).

USA

Center for Disease Control and Prevention (CDC) i USA har genom matematiska beräkningar beräknat dödlighet i säsongsinfluensa mellan 1976 och 2007 (9). Beräkningen utfördes genom att nationella data avseende två bakomliggande dödsorsaker, lunginflammation och influensa, samt andnings- och cirkulationsbetingade dödsorsaker användes i en regressionsmodell. Uppskattningen presenterades för tre åldersgrupper. Dödligheten beräknades i denna modell till 1,4–16,7 dödsfall per 100 000 invånare och år. Flera begränsningar finns i dessa beräkningar, vilket kommenteras av tidskriftens redaktör; man tar inte hänsyn till andra cirkulerande luftvägspatogener som t.ex.

RSV, förändringar i influensadiagnostiken (både antal och metoder), och slutligen så ökade andelen över 65 år i befolkningen under den studerade tidsperioden. Författarna anger också att dödligheten var 2,7 gånger högre under de 22 säsonger då influensa A(H3N2) dominerade jämfört med de nio säsonger då influensa A(H1N1) dominerade.

Storbritannien

I brittiska Green Book, utgiven av Public Health England, beskrivs de brittiska vaccinationsrekommendationerna samt aktuella bakgrundsfakta. I utgåvan från 2014 finns data hämtade från det brittiska influensaövervakningssystemet avseende säsongen 2010–2011. Mortaliteten bland friska (mellan 6 månader och 64 år) anges till 0,4 per 100 000, jämfört med 4,0 per 100 000 för riskgrupperna (åldersjusterad relativ risk 11,3; 95 % CI: 9,1–14,0). För de specifika riskgrupperna anges den högsta dödligheten för immunsupprimerade (åldersjusterad relativ risk 47,3; 95 % CI: 35,5–63,1). Under flertalet säsonger finns även överdödlighet under influensasäsongen uppskattad, och den högsta dödligheten under de sista två decennierna rapporteras från säsongen 1999–2000 med 22 000 dödsfall (10).

Kanada

I de kanadensiska vaccinationsrekommendationerna, utgivna av *Public Health Agency of Canada*, anges att av Kanadas befolkning på ca 35,5 miljoner sjukhusvårdas ca 12 200 personer och ca 3 500 personer dör varje år på grund av influensa (11, 12).

Öst- och Sydostasien

Influensabördan i Öst- och Sydostasien har studerats i en översiktsartikel från 2005. Enligt författarna har influensaövervakningen under lång tid fokuserat på den i området förekommande fågelinfluensan, varför man nu önskade studera incidensen av säsongsinfluensa. 35 artiklar från endast nio av de sammanlagt 18 aktuella länderna kunde identifieras. I översiktsartikeln uppger författarna att heterogeniteten och kvalitetsskillnaderna i studierna omöjliggör en gemensam sammanfattande bedömning av hög kvalitet. Influensa A- respektive B-virus som orsak till sjukhusvårdad lunginflammation hittades hos 0–12 procent respektive 0–3 procent av de ingående patienterna. En enstaka japansk studie rapporterade dock influensa B hos 12 procent av de patienter som sjukhusvårdades för lunginflammation. I en studie som verifierade diagnosen med PCR angavs att 11 procent av lunginflammationerna orsakades av influensa. 11–26 procent av öppenvårdsbesök på grund av ILI orsakades av influensa. Svår sjukdom och dödlighet till följd av influensa fanns endast studerade i enstaka studier från Hongkong och Singapore. Författarna menar dock, trots bristen på primärstudier, att incidensen avseende sjukhusvård och mortalitet stämmer väl med motsvarande data från USA, men redovisar inga sammanfattande data (13).

Latinamerika och Karibien

För att studera influensabördan i Latinamerika och Karibien utförde författarna till en översiktsartikel från 2012 en litteratursökning där 31 studier inkluderades, dessutom användes material från nationella övervakningssystem. En metaanalys baserad på fyra artiklar visade en incidens av ILI på 36 080 per 100 000 personår (95 % CI: 28 550–43 610). Andelen laborieverifierade influensapositiva prov vid influensacenter beräknades via metaanalys till 4,7– 15,4 procent av totalt antal analyserade prov per år, i medeltal 8,2 procent (95 % CI: 7,3–9,3). Ingen sammanfattande bedömning kunde enligt författarna göras av influensaassocierad dödlighet då data endast fanns från ett land, Chile (14).

Afrika söder om Sahara

Gessner et al beskriver i en systematisk översikt från 2011 influensabördan i Afrika söder om Sahara. 49 artiklar från 14 länder valdes ut för granskning. De inkluderade studierna varierade kraftigt enligt författarna i upplägg, population och utfallsmått, och studier från alla länder i regionen kunde inte identifieras. På grund av bristande data ges en sammanfattande bedömning endast avseende dels akut luftvägsinfektion i öppenvård (alla åldrar), baserad på 11 studier, där 1–25 procent rapporterades bero på influensa (laborieverifierad), dels avseende barn sjukhusvårdade för luftvägsinfektion, där 0,6–15,6 procent berodde på influensa. Författarna kommenterar att data är otillräckliga och inte räcker som bakgrund till eventuell vaccinationsstrategi för de ingående länderna (15).

Specifika data avseende influensa B

Få översiktsstudier finns avseende influensa B. Glezen et al publicerade 2013 en systematisk översikt avseende sjukdomsbördan specifikt för influensa B. 124 artiklar identifierades. Liksom flertalet av författarna bakom andra översiktsartiklar om influensa, konstaterar författarna att studierna är heterogena både avseende utformning och kvalitet. Någon sammanfattande bedömning finns inte, utan studierna särredovisas eller redovisas i grupp. Sammanfattningsvis konkluderas dock att influensa B utgör en signifikant sjukdomsbörda i världen. Det konstaterades att frekvensen av laborieverifierad influensa B framför allt varierade i studier avseende barn (16).

Olika åldersgrupper

Äldre anges i flera bakgrundsmaterial vara mer drabbade av influensa än andra vuxna, och särskilt av överdödlighet (1). Systematiska översiktsartiklar för detta har dock inte kunnat identifieras, men äldres risk att få svår sjukdom beskrivs närmare i avsnittet om målgrupper som ska erbjudas vaccination i detta underlag.

Barn

I en översiktsartikel från 2005 har incidensen av influensa hos barn mellan 0 och 19 år studerats. Observationsstudier samt placebokontrollerade interventionsstudier

ingick i litteraturstudien, där utfallsmåttet var laboratoriekonfirmerad influensa. 28 studier, främst från utvecklade länder, uppfyllde inklusionskriterierna. Författarna betonar att de ingående studierna uppvisade stora skillnader avseende bl.a. tidsperiod, laboratoriemetod och kännedom om vaccinationsstatus hos populationen. I de enskilda studierna rapporterades varierande incidens, men efter att mer ingående beaktat säsongsvariationer i två longitudinella studier anger författarna incidensen i den aktuella åldersgruppen till 5–9,5 procent per år. Svår sjukdom rapporterades sällan och inget dödsfall. Samma översiktsartikel identifierade också fem av de ingående 28 studierna där incidensen avseende sjukhusvård vid influensa studerats. Dessa fem studier hade mycket skiftande upplägg. Incidensen för sjukhusvård rapporteras till mellan 8 och 5 769 per 100 000 barn. Författarna betonar att det finns risk både för under- och överrapportering av influensa i studierna (17).

I en systematisk översikt från 2012 beskrivs bördan av influensa hos barn upp till 18 år i åtta europeiska länder; Österrike, Finland, Frankrike, Tyskland, Italien, Holland, Spanien och Storbritannien, mätt som laborieverifierad influensa eller ILI. 50 artiklar studerades vidare. Enligt författarna varierade kvalitet och studieupplägg, varför metaanalys inte var möjlig. Incidens, öppenvårdsbesök, sjukhusvård, frånvaro, samt antibiotikaförskrivning särredovisas för enskilda eller grupper av artiklar. Sammanfattningsvis konkluderar författarna endast att bördan av influensa är betydande och påverkan av infektionen är betydande på både barnen och deras familjer (18).

I en systematisk översikt från 2011 presenteras en metaanalys avseende luftvägsinfektion hos barn orsakad av influensa. 43 studier inkluderades med data för totalt 8 miljoner barn. Incidensen av akut och svår nedre luftvägsinfektion uppskattades, och tillämpades sedan på jordens befolkning 2008 för att få en uppfattning om antalet sjuka. Uppskattningarna gällde barn yngre än 5 år, och visade på 90 miljoner influensafall (95 % CI: 49–162 miljoner, beräknat på nio studier), 20 miljoner fall av nedre luftvägsinfektion orsakad av influensa (95 % CI: 13–32 miljoner, sex studier) samt 1 miljon fall av svår nedre luftvägsinfektion orsakad av influensa (95 % CI: 1–2 miljoner, 39 studier), allt under 2008. Dessutom uppskattades antalet dödsfall till följd av svår nedre luftvägsinfektion orsakad av influensa till mellan 28 000 och 111 500, varav 99 procent i utvecklingsländer. Även författarna till denna studie påpekar olikheterna i studiedesign, laboriemetoder, tidsperiod och andra faktorer. Både under- och överskattning kan ha skett vid uppskattningen av sjukdom (19).

Frånvaro från arbete, förskola och skolor

Internationella studier

En internationell översiktsartikel finns publicerad från 2008, där författarnas syfte var att bestämma hur många dagar en för övrigt frisk vuxen var borta från arbetet i samband med en influensaepisod. Även i denna översiktsartikel är de ingående studierna heterogena, och författarna avstod därför från metaanalys. Studierna

indelades i tre grupper. I den första gruppen där diagnosen var bekräftad med laborierediagnostik (sju studier rapporterade i tio publikationer), varierade sjukfrånvaron mellan 1,5 och 4,9 dagar för en influensaepisod. I den andra gruppen var influensadiagnosen ställd av en läkare och laborierieverifierades inte (fyra studier). Sjukfrånvaron varierade i dessa studier mellan 3,7 och 5,9 dagar. I den sista gruppen inkluderades studier med självrapporterad influensa (14 studier), och där rapporterades från 0 till 4,3 frånvarodagar. Även om samtliga studier kom från utvecklade länder kan data vara svåra att tolka i förhållande till svenska förhållanden, men ger ändå en uppfattning om sjukfrånvaro i samband med influensa (20).

Sverige

Svenska studier saknas avseende sjukfrånvaro och influensa. I Göteborg finns sedan 2006 HYFS-projektet, Hygiensjuksköterska I Förskolan. I projektet har bl.a. barns sjukfrånvaro från förskola följts, uppdelat på övre luftvägsinfektioner, magsjuka, övriga infektioner och icke infektiösa sjukdomar. Under hösten 2014 publicerades en rapport, och åren 2008–2012 utgjorde övre luftvägsinfektioner 54 procent, magsjuka 13 procent, övriga infektioner 28 procent och icke infektiösa sjukdomar 5 procent av den totala frånvaron på förskolor. Sjukfrånvaron är grundad på symptomgrupper och vilket infektion som orsakat sjukfrånvaron är därför helt okänt. En tydlig topp ses avseende övre luftvägsinfektioner i februari. Under denna månad kan influensan ha sin epidemitopp, men även andra luftvägsvirusinfektioner som RSV och humant metapneumovirus förekommer under den perioden på året (21).

Sjukdomsördan i hälso-och sjukvården

Internationella studier

I en systematisk översiktsartikel från 2011 har Kuster et al studerat den årliga incidensen av influensa hos hälso- och sjukvårdsarbetare. 29 studier inkluderades, med data från 97 säsonger mellan 1957 och 2009, från totalt 58 245 personer. Vaccinerade och ovaccinerade hälso- och sjukvårdsarbetare jämfördes med andra arbetande, friska vuxna med samma vaccinationsstatus. I konklusionen anges att hälso- och sjukvårdsarbetare har en signifikant högre risk att få influensa. Beräkningar kunde dock endast göras på fyra undergrupper, vaccinerade respektive ovaccinerade avseende alla influensainfektioner eller influensainfektion med symtom, där diagnosen ställts med serologi. Risken var enligt författarna, likvärdig med risken för vuxna med barn i hushållet att få influensa, men denna slutsats ska enligt författarna tolkas med reservation p.g.a. svaga data. Författarna påpekar att det sällan var just hälso- och sjukvårdsarbetare som var primärt fokus i de ingående studierna, varför inte alla beräkningar som man önskat göra kunnat utföras. Översiktsartikeln har som utfallsmått infektion med eller utan symtom. Detta utfallsmått är sällan förekommande i andra studier avseende sjukdomsörda. Litteraturstudien sträcker sig tillbaka till 1947, och stora förändringar har skett sedan dess bland annat avseende diagnostik av influensa vilket borde påverka

tolkningen av resultaten. Många av studierna studerade heller inte primärt hälso- och sjukvårdsarbetare (22). Sammantaget bör redovisade data betraktas med försiktighet.

Ytterligare systematiska översikter avseende bördan på hälso- och sjukvård har inte kunnat identifieras.

Sverige

Önskvärt vore att kunna sammanställa data avseende öppenvårdsbesök, sjukhusvård och dödsfall i influensa, både avseende hela befolkningen, men även avseende riskgrupper. Influensasjukdom kan dock finnas bakom ett flertal diagnoser, och långtifrån alltid sätts en specifik agensdiagnos. En specifik agensdiagnos kräver att patienten provtagits, vilket inte alltid är fallet. I detta underlag har därför inte data grundat på ICD-koder använts, då tolkningen av dessa skulle vara alltför osäker.

Ett varningssystem för svår intensivvårdad influensa, SIRI, utvecklades och sattes i drift 2012. Två utvärderingar finns publicerade för säsongerna 2012–2013 respektive 2013–2014. Under dessa första säsonger hade SIRI ännu inte börjat fungera helt optimalt, och i rapporten anges att intensivvårdsfallen underrapporterades (23, 24).

Sjukdomsbördan för individen

Under förutsättning att inte komplikationer tillstöter varar influensa vanligen en vecka hos en för övrigt frisk individ. Efter detta följer vanligen konvalescens med framför allt trötthet upp till en vecka. För vissa åldersgrupper och för patientgrupper finns en större risk att drabbas av allvarlig sjukdom och komplikationer, samt risk för försämrad livskvalitet efter influensasjukdomen. I facklitteraturen beskrivs ofta en försämring av livskvalitet som framför allt drabbar äldre efter influensasjukdom, vilket också erfarenhetsmässigt är väl känt i sjukvården. Inga systematiska översikter av studier som mäter livskvalitet (*Quality of life*-indikatorer) har kunnat identifieras.

Sammanfattning

Trots det stora antal primärstudier som finns avseende influensa saknas systematiska översikter för flera viktiga frågeställningar. Studier av sjukdomsbörda vid influensa är dessutom behäftade med svårigheter på grund av influensaepidemiernas komplexitet. Trots detta visar både systematiska översikter och nationella data på att influensa varje år står för en betydande sjuklighet och dödlighet.

Referenser

1. WHO surveillance case definitions for ILI and SARI. Hämtad 2015-03-16 från:
http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/ili_sari_surveillance_case_definition/en/
2. Influenza (Seasonal). Hämtad 2015-03-16 från:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>
3. Folkhälsomyndigheten. Influenza in Sweden. Season 2013-2014.
4. Smittskyddsinstitutet. Influenza in Sweden. Season 2010-11.
5. Smittskyddsinstitutet. Influenza in Sweden. Season 2011-12.
6. Smittskyddsinstitutet. Influenza in Sweden. Season 2012-13.
7. Bernadette Gergonne, MH. Överdödlighet i influensa under ett decennium. 2012. Hämtad 2015-03-16 från: <http://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/konferensdokumentation/smidag-om-influensa-2012/>
8. ECDC. Factsheet for health professionals. Hämtad 2015-03-16 från:
http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/basic_facts/Pages/factsheet_professionals_seasonal_influenza.aspx
9. Centers for Disease, C, Prevention. Estimates of deaths associated with seasonal influenza --- United States, 1976-2007. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2010; 59(33):1057-62.
10. England, PH. Green Book 2014:
11. Kanada, Sai. Om Kanada. 2015. Hämtad 2015-03-16 från: <http://www.swedenabroad.com/sv-SE/Ambassader/Ottawa/Landfakta/Om-Kanada/>
12. Canada, PHAo. An Advisory Committee Statement (ACS), National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2014.
13. Simmerman, JM, Uyeki, TM. The burden of influenza in East and South-East Asia: a review of the English language literature. *Influenza Other Respir Viruses*. 2008; 2(3):81-92.
14. Savy, V, Ciapponi, A, Bardach, A, Glujovsky, D, Aruj, P, Mazzoni, A, et al. Burden of influenza in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7(6):1017-32.
15. Gessner, BD, Shindo, N, Briand, S. Seasonal influenza epidemiology in sub-Saharan Africa: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2011; 11(3):223-35.
16. Paul Glezen, W, Schmier, JK, Kuehn, CM, Ryan, KJ, Oxford, J. The burden of influenza B: a structured literature review. *American journal of public health*. 2013; 103(3):e43-51.
17. Bueving, HJ, van der Wouden, JC, Berger, MY, Thomas, S. Incidence of influenza and associated illness in children aged 0-19 years: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2005; 15(6):383-91.
18. Antonova, EN, Rycroft, CE, Ambrose, CS, Heikkinen, T, Principi, N. Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health*. 2012; 12:968.
19. Nair, H, Brooks, WA, Katz, M, Roca, A, Berkley, JA, Madhi, SA, et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011; 378(9807):1917-30.
20. Keech, M, Beardsworth, P. The impact of influenza on working days lost: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(11):911-24.
21. Sluttrapport 2006-2012 HYFS-projekt (Hygienskoterska i förskola), Västra Götaland.
22. Kuster, SP, Shah, PS, Coleman, BL, Lam, PP, Tong, A, Wormsbecker, A, et al. Incidence of influenza in healthy adults and healthcare workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2011; 6(10):e26239.
23. Folkhälsomyndigheten. Utvärdering av varningssystem för svår intensivvårdad influensa, SIRI. Säsong 2013-2014.

24. Folkhälsomyndigheten. Utvärdering av varningssystem för svår intensivvårdad influensa, SIRC.
Säsong 2012-2013.

De målgrupper som ska erbjudas vaccination

I enlighet med Socialstyrelsens allmänna råd (SOSFS 1997:21) om vaccination mot influensa och nuvarande rekommendationer (2013-06-19) bör individer med ökad risk för allvarlig sjukdom eller död vid influensa rekommenderas årlig vaccination mot säsongsinfluensa. Dessa patientgrupper benämns vanligen medicinska riskgrupper och rekommendationerna kring influensavaccination har motiverats utifrån tidigare/äldre studier, framförallt observations- och fallkontrollstudier, som visat att vaccination minskar risk för allvarlig sjukdom och död trots att vaccinet skyddseffekt inte är fullständig.

Eickhoff et al. visade redan 1961 att personer äldre än 65 år, individer med kardiovaskulär sjukdom respektive kronisk lungsjukdom samt gravida kvinnor har en hög risk för allvarlig influensa (1). För att värdera det aktuella evidensläget för rekommendationer kring influensavaccination av medicinska riskgrupper har en genomgång av systematiska översikter, enstaka fall-kontrollstudier och observationsstudier gjorts med avgränsning till säsongsinfluensa. Således har litteratur publicerad kring pandemiviruset H1N1 exkluderats. Urvalet har i möjligaste mån begränsats till studier publicerade de senaste 15 åren och som har sitt ursprung från länder med liknande sjukvårds- och samhällsstruktur som Sverige.

Ett av problemen under arbetet har varit att väga in betydelsen av olika medicinska risker, då det är uppenbart att många individer sannolikt ingår i flera riskgrupper samtidigt. Den medicinska utvecklingen av våra behandlingsmöjligheter för människor med kroniska sjukdomar kan sannolikt också påverka risken för att bli allvarligt sjuk eller dö vid insjuknande i influensa, vilket bör tas i beaktande. Ett fåtal studier som påvisar försämring av grundsjukdom under influensasäsonger har också inkluderats då detta kan vara en viktig aspekt för den kroniskt sjuka individen. Många kroniska sjukdomar förekommer i högre utsträckning hos individer äldre än 65 år varför rekommendationerna kring vaccination av äldre bör väga in huruvida man också tillhör en medicinsk riskgrupp eller ej. Efter genomgång av litteraturen bör påpekas att det sannolikt föreligger ett stort behov av individuella bedömningar av individer som befinner sig i en eller flera olika riskgrupper samtidigt.

Kroniska sjukdomstillstånd hos vuxna

Kronisk hjärtsjukdom

Kronisk hjärtsjukdom är ett vitt begrepp men vid litteratursökning hittades få studier som behandlar säsongsinfluensa hos patienter med kronisk hjärtsjukdom. I en systematisk översikt (2) har man inkluderat studier där utfall såsom dödlighet, lunginflammation, intensivvårdsbehov, respiratorvård och behov av sjukhusvård studerats vid säsongsinfluensa hos ett flertal olika medicinska riskgrupper. Vad

gäller kronisk hjärtkärlsjukdom förelåg en ökad risk endast när gruppen definieras som ”hjärtkärlsjukdom UNS”. Man fann en ökad dödlighet med odds ratio (OR) 1,97 (95 % CI:1,06–3,67) (n=8 studier) liksom en ökad risk för lunginflammation (n=3 studier), respiratorvård (n=1 studie) och sjukhusvård (n=1 studie). I denna analys var varken högt blodtryck eller tidigare stroke en riskfaktor för allvarlig influensa.

Hos individer med någon form av kronisk sjukdom finns alltid risken att en allvarlig infektion påverkar den underliggande sjukdomen på ett negativt sätt med ökad sjuklighet som följd. Risken för ytterligare försämring av kranskärlssjukdom och cerebrovaskulär sjukdom i samband med influensa har beskrivits tidigare och i en metaanalys från 2013 har detta belysts ytterligare (3). Efter genomgång av 12 RCT drog författarna slutsatsen att influensavaccination av människor i de ovan nämnda patientgrupperna minskade den relativa risken (RR) för allvarliga kardiovaskulära händelser (definierade som kardiovaskulär död, sjukhusvård p.g.a. instabil angina eller stroke); RR 0,64 (95 % CI:0,48–0,86).

Kronisk lungsjukdom

I observationsstudier som härrör från 1960-talet fram till och med 1990-talet beskrivs ett allvarligare förlopp av influensa hos människor med kronisk lungsjukdom och detta har gett upphov till starka rekommendationer för influensavaccination i ett flertal länder såsom USA, England och även Sverige. Det har dock saknats RCT-studier som visat på effekt av influensavaccination. I två Cochrane-rapporter från mitten av 2000-talet har man tittat på utfallet av influensavaccination hos individer med kronisk lungsjukdom (4) respektive bronkiektasier (5). De utfallsmått som använts är akuta respektive sena exacerbationer, behov av sjukhusvård, dödlighet upp till ett år efter vaccinationen. Man drar där slutsatsen att det nu finns RCT som stöder rekommendationerna kring influensavaccination av patienter med kronisk lungsjukdom, då denna intervention framförallt minskar antal sena exacerbationer av luftvägssjukdom. Ett problem som anges med de inkluderade RCT är att många patienter är äldre än 65 år och även har andra riskfaktorer.

Som ytterligare komplement till de tidigare publicerade observationsstudierna finns nu även en metaanalys av Mertz et al. från 2013 (2) där man hos människor med lungsjukdom (definierad som *any chronic lung disease*) påvisade en ökad risk för sjukhusvård OR 2,38 (95 % CI: 1,58–3,57) och intensivvård 4,46 (95 % CI: 1,34–14,79) vid säsongsinfluensa, men ingen signifikant ökad dödlighet.

Liksom för patienter med kronisk lungsjukdom har äldre observationsstudier legat till grund för rekommendationer för vaccination av människor med astma, både barn och vuxna, då man rapporterat allvarlig sjukdom samt ökat antal astmaexacerbationer under influensaepidemier. Vår litteratursökning påvisade ingen systematisk översikt som beskrev sjukligheten vid influensa hos patienter med astma. Ingen ökning av sjukhusvård eller dödlighet kunde heller påvisas vid astma av Mertz et al.

Diabetes mellitus

Redan i början av 1960-talet publicerades enstaka studier som visade att diabetes mellitus (DM) var en riskfaktor för allvarlig influensa och död i influensa. I en senare registerstudie från Nederländerna (6) undersöktes alla patienter som legat på sjukhus med en diagnos av ”influensa” eller ”pneumoni” och samtidigt förekomst av DM under fyra influensaperioder; vecka 1–13 under åren 1976–1979 varav två säsonger hade stora epidemier och de övriga två mindre epidemier. Den uppskattade relativa risken för att behöva sjukhusvårdas för influensa var 5–6 gånger högre för diabetiker under de två säsongerna med stora influensaepidemier jämfört med icke-diabetiker. Ingen ökad risk sågs de två säsongerna med få fall. I studien rapporteras också en ökad risk att dö under influensasäsongen för patienter med DM, men där har studien vissa brister då det är oklart om dödligheten relaterar till infektionskomplikationer eller ketoacidosis.

I en retrospektiv registerstudie (7) från USA plockades dödlighetsdata ut från ett nationellt register (n=14 916) under åren 1987–1989 och risken för att dö p.g.a. influensa eller lunginflammation studerades hos patienter med DM. Män med DM i åldern 25–64 år hade en ökad risk att dö, RR 4,8 (95 % CI: 2,3–10,0) liksom kvinnor med DM i samma ålder, RR 9,3 (95 % CI: 3,9–22,4). Hos äldre personer över 65 år med DM var RR fortsatt förhöjd; män RR 1,9 (95 % CI: 1,4–2,7) och kvinnor 2,7 (95 % CI: 2,0–3,6).

Sammantaget finns epidemiologiska data som talar för en ökad risk för allvarlig influensa eller död hos individer med DM, men studierna är gamla och skiljer inte på DM typ 1 eller 2. Data kring metabol kontroll saknas helt i studierna och det är därför svårt att dra direkta slutsatser gällande dagens patienter med DM. I en systematisk översikt (2) publicerad 2013 kunde man inte påvisa någon ökad dödlighet för patienter med DM i influensa, OR 0,59 (95 % CI: 0,23–1,50) men däremot fann man en studie som påvisade ökad risk för sjukhusvård för diabetiker under influensa säsong, OR 9,92 (95 % CI: 5,46–17,99).

Kronisk njursvikt och kronisk leversvikt

Vid litteratursökningen hittades inga systematiska översikter kring kronisk njursjukdom och risken för allvarlig influensa. Det framkom en enskild amerikansk registerstudie från 2003 (8) där man undersökt risken för allvarlig influensajukdom under två säsonger 1996–1997 och 1997–1998 hos individer med kronisk njursjukdom och dialys (antingen peritoneal- eller hemodialys). I denna studie jämförde man patienter som erhållit vaccination mot icke-vaccinerade patienter och det framkom att influensavaccination skyddade mot sjukhusvård under influensaperioder samt minskade dödligheten hos båda grupper av dialyspatienter. Då denna studie helt baserades på diagnoskodning är det osäkert hur influensainfektionen var verifierad vilket är en nackdel för att kunna extrapolera data. I ytterligare en metaanalys från 2013 (2) fann man inga belägg för ökad risk vid säsongsinfluensa hos människor med njursjukdom och inte heller för patienter med kronisk leversjukdom.

Sammantaget finns få studier kring dödlighet och sjuklighet vid influensa i dessa grupper. Trots detta ingår dessa patientgrupper i de flesta nationella riktlinjer för influensavaccination liksom i WHO:s rekommendationer kring vaccination för att förebygga svår säsongsinfluensa.

Övervikt

Under pandemin med A(H1N1)pdm09 rapporterades att övervikt (BMI > 25 kg/m²) var en riskfaktor för svår influensasjukdom. Övervikt var inget som tidigare kopplats till svår säsongsinfluensa och litteratursökningen identifierade inga systematiska översikter. En enskild retrospektiv kohortstudie (9) från Storbritannien hittades dock. I studien följdes drygt en miljon invånare över 18 år inskrivna i ett öppenvårdsregister under åtta år och där studerades förekomsten av diagnosen ”influensa med pneumoni” eller ”pneumoni” 30 dagar efter en diagnos av influensa hos patienter med registrerat BMI. Majoriteten av patienterna (75 procent) var över 40 år gamla och den enskilt största årsgruppen var 50–59 år (22 procent). I denna studie sågs ingen ökad risk för allvarlig influensa hos överviktiga (BMI > 25) eller hos patienter med fetma (BMI > 30). Däremot sågs en ökad risk för allvarlig influensa hos kvinnor med samtidig förekomst av diabetes mellitus typ 2 och fetma.

Neuromuskulära sjukdomar

Sedan H1N1-pandemin har risken för allvarlig influensa hos patienter med neuromuskulära sjukdomar uppmärksamats. I litteratursökningen har inte någon systematisk översikt identifierats och inte heller studier som specifikt undersökt vuxna med neurologisk sjukdom, däremot några aktuella observationsstudier och en översiktsartikel från 2014 gällande barn.

I en retrospektiv kohortstudie (10) tittade man på barn och unga vuxna under 21 år som alla sjukhusvårdats för laboratorieverifierad influensa under en femårsperiod 2000–2004 (n=745). I denna studie var utfallsmåttet andningssvikt och behov av respiratorvård. Barn med neurologisk grundsjukdom hade högre risk, OR 6,2 (95 % CI: 2,7–13,5) för andningssvikt och respiratorvård än barn utan grundsjukdom och risken var i nivå med barn med tidigare identifierade risker såsom kronisk lungsjukdom, OR 4,8 (95 % CI: 1,5–15,1) och hjärtsjukdom, OR 4,0 (95 % CI: 1,6–10,2).

I en kanadensisk retrospektiv studie (11) omfattande 12 stora barnsjukhus identifierades 1995 barn som sjukhusvårdats för verifierad säsongsinfluensa mellan september 2008 och mars 2009. Uppgifter om erhållen vaccination hämtades från barnets vaccinationskort eller vaccinregister. Barn med neurologiskt handikapp krävde IVA-vård i högre utsträckning, OR 1,96 (95 % CI: 1,18–3,27) samt respiratorvård, OR 3,70 (95 % CI: 1,95–7,01) än barn med andra underliggande sjukdomar.

I en aktuell översiktsartikel av Havers et al. (12), konkluderar man att barn med neurologiska, eller neuromuskulära handikapp, har en ökad risk för

luftvägsinfektion jämfört med åldersmatchade friska barn. Barn med dessa typer av handikapp utgör en procent av alla barn, men det finns studier som anger att drygt 30 procent av dödsfall i influensa sker hos barn med neurologiska handikapp.

Sammanfattningsvis behövs fler studier om influensa i denna känsliga patientgrupp. I väntan på detta har WHO:s expertgrupp lyft upp dessa patienter till en riskgrupp som bör vaccineras (SAGE Working group 2012).

Sjukdomstillstånd med nedsatt infektionsförsvar

Cancer hos vuxna

Cancer är ett begrepp som innefattar många olika maligna sjukdomar. Det är väl känt att infektioner hos cancerpatienter kan ha ett allvarligare förlopp framför allt i samband med kemoterapi och transplantationer. Vanligtvis förknippas infektionsrisken med risk för bakteriella infektioner under perioder med neutropeni. Vid influensainfektion är påverkan på B- och T-lymfocyter förknippad med allvarlig infektion. Risken för allvarlig influensa har rapporterats i olika kohortstudier och observationsstudier av olika patientgrupper med cancer. Hög risk för allvarlig influensa är störst för patienter med hematologiska maligniteter (13).

I en amerikansk registerstudie baserad på diagnoskoder (14) undersöktes olika grupper av cancerpatienters behov av sjukhusvård, respiratorvård och dödlighet i samband med influensa baserat på data där sjuklighet och överdödlighet uppskattades under vintermånaderna. I denna studie hade patienter med lungcancer samt de med hematologiska maligniteter behov av fler dagars sjukhusvård och fler vårdades i respirator än övriga cancerpatienter under vintermånaderna. Den högsta överdödligheten fanns bland patienter med lungcancer och hematologiska maligniteter, 12,1 respektive 8,9 procent. Ett problem med studien är att den inte tagit hänsyn till andelen individer som möjligtvis var vaccinerade och att den helt baseras på diagnoskodning enligt ICD-9.

Transplantation

Få studier är gjorda kring risken för allvarlig influensa efter organtransplantation. De flesta är *singlecentre*-studier och resultaten varierar betydligt mellan publikationerna (15). I en retrospektiv studie från Singapore undersökte man risken att behöva sjukhusvårdas för influensa hos transplanterade patienter (n=3 569) under en tioårsperiod. Endast 30 verifierade fall av influensa kunde hittas och risken var störst för lungtransplanterade patienter med 41,8 fall/1000 personår jämfört med njurtransplanterade 2,8/1000 personår. Inga data angående utfall i dessa grupper angavs i studien (16).

Litteraturen kring stamcellstransplanterade patienter (både barn och vuxna) domineras av observationsstudier där influensa studerats som ett av flera luftvägsvirus. I en sammanställning från Cochrane (13) fastslår författarna att patienter som genomgått stamcellstransplantation generellt löper den högsta risken för svår influensasjukdom. I en amerikansk studie (17) från 2004 undersöktes

influenza hos patienter (n=4 797) som genomgått stamcellstransplantation 1989–2002 mer i detalj. I denna genomgång hade kvinnor högre risk, OR 1,72 (95 % CI: 1,07–2,88) för att överhuvudtaget få influensa, och patienter med samtidig lymfopeni ökad risk för att utveckla influensa med symptom från nedre luftvägarna OR 4,17 (95 % CI: 1,21–14,4). Under studieperioden hade 62 patienter laboratorieverifierad influensa varav sex patienter avled (dödlighet 10 procent). De patienter som utvecklade influensapneumoni hade ökad ettårsdödlighet OR 2,60 (95 % CI 1,40–4,86).

Cancer hos barn

Det saknas helt prospektiva studier som utvärderat risken för eller laboratorieverifierad förekomst av säsongsinfluensa hos barncancerpatienter och vilken effekt det kan ha på sjuklighet, dödlighet eller uppehåll i cancerbehandlingen. Tidiga retrospektiva studier från 1970-talet påtalade en ökad sjuklighet jämfört med tidigare friska barn som insjuknar i influensa samt en ökad risk för bakteriella komplikationer (18). I en finländsk retrospektiv studie (1980–1999) fann man endast fyra barn med cancer bland 683 barn med laboratorieverifierad influensa A eller B som handlagts vid en barnklinik (19). Två barn med en cancerdiagnos avled i lunginflammation som bedömdes till viss del kunna vara influensaassocierad. I en amerikansk retrospektiv studie (20) (år 2000–2005) kunde man identifiera 24 barn med cancer (4,7 procent) bland de 511 barn som hade verifierad influensainfektion. Fyra av dessa barn hade en komplicerad infektion med långa vårdtider, medan man hos övriga barn med cancer hade en medelvårdtid på sju dagar. Inga barn avled till följd av influensa A eller B i denna kohort.

Hivinfektion

Data från 1990-talet innan antiviral behandling påvisade en hög risk för allvarlig influensa och död hos vuxna med hivinfektion och aids. I en amerikansk studie (21) från 2012 har man tittat på influensarelaterad dödlighet och sjuklighet hos patienter med aids efter introduktion av HAART (*highly active antiretroviral therapy*). Hos vuxna (25–64 år) finns fortfarande en ökad relativ risk för död under vintermånaderna, RR 44 (95 % CI: 16–121) jämfört med befolkningen i stort. När man tittade på överdödlighet för pneumoni och influensa under vinterperioden var relativa risken också fortsatt högre, RR 73 (95 % CI: 47–113) visavi den åldersmatchade befolkningen. Problemet med studien är att den inte tar hänsyn till andra luftvägsinfektioner, såsom RSV, som cirkulerar i befolkningen samtidigt som influensa under vintermånaderna. Uppgifter om vaccinationsstatus saknas också.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis är de flesta studier kring sjuklighet och dödlighet vid influensa hos individer med nedsatt immunförsvar observationsstudier av olika kohorter. Det finns få stora studier som belyser komplexiteten av luftvägsinfektioner eller

influenza i dessa patientgrupper. Högre grad av immunsuppression och grundsjukdom i lungor eller blodbildande organ (leukemier) hos patienter verkar utgöra den allvarligaste risken för svår sjukdom eller död i influensa.

Personer över 65 år

Det finns många studier publicerade som visar på en ökad risk för allvarlig influensa och död hos personer över 65 år som sträcker sig från 1950-talet och framåt. Populationsbaserade studier där man tittat på ökad överdödlighet under vintermånader med cirkulerande influensa har klart visat en ökad dödlighet hos personer över 65 år. I en nyligen publicerad systematisk översikt (2) ser man ökad risk för sjukhusvård hos personer över 65 år, OR 4,65 (95 % CI: 1,74–12,41) och dödlighet, OR 2,95 (95 % CI: 1,53–5,70) till följd av influensa. Det är svårare att finna siffror för influensaverifierad dödlighet då detta inte alltid rapporteras eller har verifierats. Liknande resultat är också publicerade i populationsbaserade studier både från Schweiz (22) och Nederländerna (23) där man tittat över dödlighetsstatistik 30–40 år tillbaka. Svårigheterna med dessa studier är att det inte finns uppgifter om vaccinationsstatus och inte heller data kring andra kroniska sjukdomar hos de över 65 år.

Institutionaliserade äldre har en ökad sjuklighet och dödlighet i influensa och utgör därför en särskild grupp bland äldre. I en fransk studie (24) från 2009 följde man drygt 6 000 äldre (medianålder 86 ± 9 år) på olika institutionsboenden i Frankrike under en influensasäsong. Bland de äldre var 93 procent vaccinerade och 37 procent av personalen hade erhållit influensavaccination. Behov av sjukhusvård samt dödlighet studerades och man fann att drygt 8 procent av de äldre sjukhusvårdades under influensasäsongen och 5 procent av alla avled under vintermånaderna. Risken för att behöva sjukhusvård var något ökad om man exponerats för influensa RR 1,24 (95 % CI: 1,07–1,47) liksom risken för att dö, RR 1,36 (95 % CI: 1,1–1,70). Det finns också observationsstudier som påvisar att den dagliga funktionen hos äldre som drabbats av influensa, men överlevt, blir signifikant (25).

Gravida

Före pandemin 2009–2010 fanns ingen generell rekommendation avseende gravida kvinnor i Sverige. Åren därefter rekommenderades vaccination till de kvinnor som inte vaccinerats med pandemivaccinet. Från och med influensasäsongen 2013–2014 ansågs att skyddseffekten från pandemivaccinationen 2009–2010 avtagit, varför alla gravida kvinnor rekommenderas vaccination under 2:a och 3:e trimestern.

Dödsfall under graviditet är extremt ovanliga för annan säsongsinfluensa än influensa A(H1N1)pdm09. Studier gjorda i Nordamerika innan pandemin 2009 har visat att gravida kvinnor med influensaliknande sjukdom sjukhusvårdas i högre utsträckning än icke-gravida kvinnor med influensa (26–28). Motsvarande studier från Europa saknas (29).

Under pandemin 2009 rekommenderades dock alla gravida kvinnor i Sverige vaccination med det särskilda pandemivaccinet. Ett flertal studier visade senare att gravida kvinnor har en ökad risk för sjukhusvård eller vård på IVA, samt en ökad risk att dö p.g.a. influensa A(H1N1)pdm09 (30). I en studie från England uppskattades att gravida kvinnor löpte sju gånger högre risk att dö jämfört med icke-gravida friska kvinnor (31). I Australien och USA beräknas ca en procent av befolkningen vara gravid vid varje givet tillfälle, men under pandemin svarade gravida kvinnor för 6,3 procent av sjukhusvistelserna, 5,9 procent av intensivvårdstillfällena samt 5,7 procent av dödsfallen (30).

Andra grupper som för närvarande ej rekommenderas vaccination

Under arbetets gång har inga nya riskgrupper identifierats vid genomläsning av de systematiska översikter som angivits i texten. De medicinska riskgrupper som definierats i de tidigare svenska riktlinjerna överensstämmer väl med riktlinjer från övriga Europa (32).

Referenser

1. Eickhoff, TC, Sherman, IL, Serfling, RE. Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. *JAMA*. 1961; 176:776-82.
2. Mertz, D, Kim, TH, Johnstone, J, Lam, PP, Science, M, Kuster, SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2013; 347:f5061.
3. Udell, JA, Zawi, R, Bhatt, DL, Keshtkar-Jahromi, M, Gaughran, F, Phrommintikul, A, et al. Association between influenza vaccination and cardiovascular outcomes in high-risk patients: a meta-analysis. *Jama*. 2013; 310(16):1711-20.
4. Poole, PJ, Chacko, E, Wood-Baker, RW, Cates, CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; (1):Cd002733.
5. Chang, CC, Morris, PS, Chang, AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3):Cd006218.
6. Bouter, KP, Diepersloot, RJ, van Romunde, LK, Uitslager, R, Masurel, N, Hoekstra, JB, et al. Effect of epidemic influenza on ketoacidosis, pneumonia and death in diabetes mellitus: a hospital register survey of 1976-1979 in The Netherlands. *Diabetes Res Clin Pract*. 1991; 12(1):61-8.
7. Valdez, R, Narayan, KM, Geiss, LS, Engelgau, MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *American journal of public health*. 1999; 89(11):1715-21.
8. Gilbertson, DT, Unruh, M, McBean, AM, Kausz, AT, Snyder, JJ, Collins, AJ. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003; 63(2):738-43.
9. Blumentals, WA, Nevitt, A, Peng, MM, Toovey, S. Body mass index and the incidence of influenza-associated pneumonia in a UK primary care cohort. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012; 6(1):28-36.
10. Keren, R, Zaoutis, TE, Bridges, CB, Herrera, G, Watson, BM, Wheeler, AB, et al. Neurological and neuromuscular disease as a risk factor for respiratory failure in children hospitalized with influenza infection. *Jama*. 2005; 294(17):2188-94.

11. Burton, C, Vaudry, W, Moore, D, Bettinger, JA, Tran, D, Halperin, SA, et al. Burden of seasonal influenza in children with neurodevelopmental conditions. *Pediatr Infect Dis J.* 2014; 33(7):710-4.
12. Havers, F, Fry, A, Peacock, G, Finelli, L. Influenza vaccination and treatment in children with neurologic disorders. *Ther Adv Vaccines.* 2014; 2(4):95-105.
13. Eliakim-Raz, N, Vinograd, I, Zalmanovici Trestioreanu, A, Leibovici, L, Paul, M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 10:Cd008983.
14. Cooksley, CD, Avritscher, EB, Bekele, BN, Rolston, KV, Geraci, JM, Elting, LS. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer.* 2005; 104(3):618-28.
15. Martin, ST, Torabi, MJ, Gabardi, S. Influenza in solid organ transplant recipients. *Ann Pharmacother.* 2012; 46(2):255-64.
16. Vilchez, RA, McCurry, K, Dauber, J, Lacono, A, Griffith, B, Fung, J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant.* 2002; 2(3):287-91.
17. Nichols, WG, Guthrie, KA, Corey, L, Boeckh, M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2004; 39(9):1300-6.
18. Goossen, GM, Kremer, LC, van de Wetering, MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 8:Cd006484.
19. Peltola, V, Ziegler, T, Ruuskanen, O. Influenza A and B virus infections in children. *Clin Infect Dis.* 2003; 36(3):299-305.
20. Tasian, SK, Park, JR, Martin, ET, Englund, JA. Influenza-associated morbidity in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2008; 50(5):983-7.
21. Cohen, C, Simonsen, L, Sample, J, Kang, JW, Miller, M, Madhi, SA, et al. Influenza-related mortality among adults aged 25-54 years with AIDS in South Africa and the United States of America. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(7):996-1003.
22. Brinkhof, MW, Spoerri, A, Birrer, A, Hagman, R, Koch, D, Zwahlen, M. Influenza-attributable mortality among the elderly in Switzerland. *Swiss Med Wkly.* 2006; 136(19-20):302-9.
23. Sprenger, MJ, Van Naelten, MA, Mulder, PG, Masurel, N. Influenza mortality and excess deaths in the elderly, 1967-82. *Epidemiol Infect.* 1989; 103(3):633-41.
24. Gaillat, J, Chidiac, C, Fagnani, F, Pecking, M, Salom, M, Veyssier, P, et al. Morbidity and mortality associated with influenza exposure in long-term care facilities for dependent elderly people. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009; 28(9):1077-86.
25. Barker, WH, Borisute, H, Cox, C. A study of the impact of influenza on the functional status of frail older people. *Archives of internal medicine.* 1998; 158(6):645-50.
26. Dodds, L, McNeil, SA, Fell, DB, Allen, VM, Coombs, A, Scott, J, et al. Impact of influenza exposure on rates of hospital admissions and physician visits because of respiratory illness among pregnant women. *Cmaj.* 2007; 176(4):463-8.
27. Neuzil, KM, Reed, GW, Mitchel, EF, Simonsen, L, Griffin, MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. *Am J Epidemiol.* 1998; 148(11):1094-102.
28. Schanzer, DL, Langlely, JM, Tam, TW. Influenza-attributed hospitalization rates among pregnant women in Canada 1994-2000. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007; 29(8):622-9.
29. ECDC. ECDC scientific advice on seasonal influenza vaccination of children and pregnant women 2012.
30. Mosby, LG, Rasmussen, SA, Jamieson, DJ. 2009 pandemic influenza A (H1N1) in pregnancy: a systematic review of the literature. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205(1):10-8.

31. Pebody, RG, McLean, E, Zhao, H, Cleary, P, Bracebridge, S, Foster, K, et al. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. *Euro Surveill.* 2010; 15(20).
32. Mereckiene, J, Cotter, S, Nicoll, A, Lopalco, P, Noori, T, Weber, J, et al. Seasonal influenza immunisation in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). *Euro Surveill.* 2014; 19(16):20780.

Vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsburden och på sjukdomens epidemiologi

Bakgrund

Den nuvarande strategin för årlig influensavaccination som utarbetats av Socialstyrelsen beskrivs i ”Rekommendationer för profylax och behandling av influensa” som är ett komplement till Socialstyrelsens allmänna råd (SOSFS 1997:21) om årlig vaccination mot influensa. Där belyser man att nuvarande strategi har som mål att minska risken för allvarlig sjukdom för den som vaccineras samt att minska risken för smittspridning i samhället. Vaccination med syfte att minska smittspridning begränsas till hushåll med personer med kraftigt nedsatt immunförsvar. I flertalet europeiska länder har man haft en liknande strategi, men på senare tid har ett antal länder infört vaccinationsprogram som syftar till att minska smittspridningen i befolkningen. I USA rekommenderar man sedan flera år att alla vaccineras med influensavaccin från 6 månaders ålder, barn mellan 2–8 år rekommenderas LAIV (*live attenuated influenza vaccine*) (1). I Storbritannien påbörjade man under 2013 ett program som så småningom förväntas leda fram till allmän årlig influensavaccination av barn 2–16 år med LAIV (2). I Finland rekommenderas TIV (*trivalent inactivated influenza vaccine*) till alla barn 6–36 månader (3). I Finlands fall har man bedömt att influensa är vanligast i denna åldersgrupp och att influensa och dess följsjukdomar utgör en omfattande sjukdomsburden hos dessa barn, medan man i Storbritannien har som mål att minska smittspridningen – genom att vaccinera barn kan man minska sjukligheten i influensa hos äldre. I Tyskland rekommenderas LAIV till riskgrupper 2–6 år, medan barn 7–17 år kan vaccineras med antingen LAIV eller TIV (4). Likaså i Frankrike vaccinerar man uteslutande riskgrupper och använder både TIV och LAIV (5, 6).

Centrala begrepp vid genomgången av skyddseffekt av ett vaccin är vaccinationseffekt (*vaccine effectiveness*) och ett vaccins skyddseffekt (*vaccine efficacy*) och skillnaden mellan dem. Ett vaccins skyddseffekt fastslås under vetenskapliga förhållanden då en grupp vaccineras och en förblir ovaccinerad, under optimala förhållanden i form av RCT-studier, och som regel med laboratorieverifierad influensa som utfall. Vaccinationseffekten mäter effekten på sjukdomssymtom i samhället, och kan beskrivas med olika utfall som till exempel effekten mot ILI.

En svårighet i bedömningen av influensavaccinets effektivitet, skyddseffekt, är de stora variationerna mellan olika publicerade studier. Dessa skillnader beror på flera olika faktorer såsom det specifika vaccinets immunogenicitet samt typ av influensavirus och graden av överensstämmande mellan vaccin- och virusstäm det året. Många av studierna som handlar om skyddseffekt av influensavaccin hänvisar

till äldre studier med dålig kvalitet (7). Därför har vi begränsat sökningarna till de senast tio åren, i de fall där det har funnits tillräckligt med material.

Enligt de flesta riktlinjer rekommenderas två doser vaccin till yngre tidigare ovaccinerade barn (8, 9). Trots dessa två doser anses de minsta barnen under 2 år vara sämst skyddade av vaccinet. Detta är särskilt bekymmersamt då denna åldersgrupp har hög risk att hamna på sjukhus för sin influensa (10), samt anses vara avgörande i spridningen av viruset.

Avgörande för den förväntade påverkan på sjukdomsördan är implementeringen av vaccinationsstrategin. Vaccinets effekt hos den enskilde är beroende av matchningen mellan vaccinets beståndsdelar och de cirkulerande influensastammarna i samhället samt av individens immunologiska status. Därför skiljer vi i nedanstående text på friska och personer tillhörande medicinska riskgrupper när skyddseffekten ska bedömas. Skyddseffekten hos äldre avhandlas också i ett särskilt avsnitt då denna grupp står i en särställning när det gäller överdödlighet i influensa och anses ha sämre skyddseffekt av influensavaccin. Även gravida kvinnor belyses i ett eget avsnitt. Merparten av studierna är gjorda på friska vuxna och barn varför en genomgång av dessa data inleder kapitlet.

Skyddseffekt av influensavaccin

Skyddseffekt av TIV hos friska vuxna

Det finns en mängd studier som undersökt skyddseffekten av inaktiverade influensavacciner hos vuxna. Därför har litteratursökningarna begränsats till systematiska översikter. Resultaten är dock svårbedömda och varierar från att anse att influensavaccin är knappt verksamt alls (11) till att det skulle ge 70–90 procents skydd hos vuxna under 65 år (12). En studie från 2012 fann att en dos inaktiverat influensavaccin skyddade mot PCR-verifierad eller odlingsverifierad influensa till 59 procent (95 % CI: 50–66) hos vuxna 18–65 år. Dessa data samlades från tio randomiserade studier från 8 av 12 influensasäsonger (13). En annan systematisk översikt från 2010 visar att vuxna 16–65 år hade 73 procents (95 % CI: 54–84 %) skydd mot influensasymtom under säsonger med god överensstämmelse mellan vaccin och cirkulerade stammar. När så inte var fallet sjönk däremot skyddseffekten till 44 procent (95 % CI: 23–59 %). Detta understryker vikten av väl matchade vacciner för att uppnå god skyddseffekt hos befolkningen (14). En studie från 2004 visade på mycket stora skillnader i skyddseffekt i olika RCT-studier. Man fann att 15 av 18 studier visade att det fanns en skyddseffekt, men sammantaget var spridningen mellan 0 och 91 % (15). Stor skillnad föreligger också mellan typ av utfallsmått, dvs. om man räknar laborieverifierad influensa eller influensasymtom, ILI. I en metaanalys från 2004 fann man 67 procents (95 % CI: 55–76 %) skyddseffekt mot laborieverifierad influensa, men bara 23 procents (95 % CI: 15–30 %) skyddseffekt mot en kliniskt diagnosticerad influensa (16). I den senast uppdaterade Cochranerapporten om influensavaccin för vuxna har man bedömt att 40 personer behöver vaccinerats för att undvika ett fall av

ILI (95 % CI: 26–128) och 71 personer behöver vaccineras för att undvika ett fall av laboratorieverifierad influensa (95 % CI: 64–80) (11).

Tabell 2 Systematiska översikter av skyddseffekten av inaktiverade influensavaccin hos friska vuxna

Författare	År	Efficacy* (95 % CI)	Effectiveness** (95 % CI)
DiazGranados	2012	59 % (50–66)	Ej studerat
Jefferson	2010	61 % (48–70)	20 % (11–29)
Demicheli	2014	60 % (53–56)	16 % (5–25)
Langely	2004	0–91%	
Demicheli	2000	68 % (49–79)	24 % (14–33)
Osterholm	2012	59 % (51–67)	Ej studerat
Villari	2004	67 % (55–76)	23 % (15–30)

* skyddseffekt mot laboratorieverifierad influensa

** skyddseffekt mot influensa like illness, (ILI) eller kliniskt diagnostiserade influensafall

Sammanfattningsvis har influensavacciner i många välkontrollerade systematiska översikter visat sig bidra till visst skydd mot samhällsförvärd influensa hos friska vuxna. Resultaten varierar dock kraftigt mellan olika studier. Skyddseffekten är bäst mot laboratoriebekräftad influensainfektion, klart sämre mot kliniskt diagnosticerad infektion. Detta beror på att vaccinet endast ger specifikt skydd mot influensaviruset, medan kliniskt diagnosticerad infektion och ILI, inte är laboratoriebekräftad och därmed kan förväntas orsakas av andra virus än influensa.

Skyddseffekt av influensavaccin hos friska barn

För barn finns idag två principiellt olika influensavaccin tillgängliga. Det inaktiverade (TIV) samt det levande försvagade vaccinet (LAIV). LAIV godkändes i Sverige 2011 för barn 2–18 år. Det har funnits under en längre tid i USA under namnet Flumist. Viruset i vaccinet är temperaturkänsligt och kan endast replikera i temperaturer som inte överskrider 32–33 °C. Därmed kan det replikera endast i de övre luftvägarna. De senaste åren har det kommit allt mer data angående skyddseffekten för LAIV hos både barn och vuxna.

Skyddseffekten av influensavaccin hos friska barn under 16 år sammanställdes och analyserades i en Cochranerapport från 2012 av Jefferson et al. (17). I denna metaanalys visade sig skydd mot laboratoriebekräftad influensa vara 59 procent (95 % CI: 41–71) med TIV hos barn över 2 år, medan TIV hos barn under 2 års ålder inte var bättre än placebo. För LAIV fann man en skyddseffekt på 80 procent mot laboratorieverifierad influensa (95 % CI: 68–87) och dessa data resulterade i ett *number needed to vaccinate* (NNV) på 28 för TIV och 6 för LAIV. En betydande

svaghet i denna studie är att man exkluderade studier av barn med kroniska sjukdomar och barn med nedsatt immunförsvar, samt att barnen i studierna endast erhöll en dos av det inaktiverade vaccinet, vilket skiljer sig från rådande rekommendationer om två doser med minst fyra veckor mellan doserna för barn som är tidigare ovaccinerade.

Skillnaden i skyddseffekt mellan TIV och LAIV minskar med stigande ålder vilket gör LAIV till ett särskilt lämpligt vaccin för barn. En posthoc analys har visat att LAIV också minskar svårighetsgraden av influensa hos tidigare vaccinerade, s.k. genombrottsinfektion när man jämförde LAIV med TIV (18). Anledningen till att en nedre gräns på 2 års ålder har satts är en ökning av obstruktiva luftvägsbesvär och ökad inläggningsfrekvens som noterades hos de vaccinerade i gruppen under 2 år (19). Denna åldersgräns har nyligen ifrågasatts i en systematisk genomgång. Man bedömer här att skyddseffekten för LAIV är god i denna åldersgrupp, 64 % (95 % CI: 42–77, NNV 17), och att säkerhetsprofilen är tillräckligt gynnsam (20). Problemet anses snarare vara att antalet studier är för litet för att kunna dra säkra slutsatser och att nu när åldersgränsen har satts blir det svårare att göra studier på barn i den yngre åldersgruppen.

I Tyskland rekommenderar man LAIV till barn i riskgrupper mellan 2 och 6 år (4). Denna rekommendation, baserad på två randomiserade studier som direkt jämför LAIV och TIV hos barn under 6 år, har visat en skyddseffekt mot laboratorieverifierad influensa som är 53 procent (95 % CI: 45–61 %) högre än den för TIV, samt en annan som visar 32 procent (95 % CI: 3–52 %) högre skyddseffekt hos barn 6–17 år. Evidensgraden ansågs vara medelgod för barn 2–6 år och låg för barn 7–17 år. Man rekommenderar därför att LAIV bör vara förstahandsalternativ till barn 2–6 år medan barn 7–17 år kan använda antingen LAIV eller TIV.

I USA rekommenderas som tidigare nämnts vaccination till alla barn och LAIV rekommenderas till barn mellan 2 och 8 år. Åldern 8 år som övre gräns har valts p.g.a. vaccinets bättre effekt hos de yngre barnen mellan 2 och 6 år samt att 8 år är den övre gränsen för behovet av två doser till tidigare ovaccinerade barn i USA.

Storbritannien, som 2012 beslutade att stegvis utvidga influensavaccinationsprogrammet så att det så småningom kommer att inkludera alla barn i åldrarna 2 till och med 16 år, rekommenderar LAIV till alla barn i denna åldersgrupp. Preliminära resultat från en pilotstudie under säsongen 2013-2014 där barn i åldern 4-11 år i vissa geografiska områden vaccinerades med LAIV har visat en tendens till minskad influensaaktivitet hos både vaccinerade och ovaccinerade barn i dessa områden jämfört med kontrollområdena som inte vaccinerades (21). Detta skulle kunna vara en indikation på att allmän influensavaccination med det levande vaccinet också kan bidra till flockimmunitet.

I Norge har man, liksom i Sverige, en riskbaserad strategi för influensavaccination. En arbetsgrupp vid Folkehelseinstituttet har bedömt att barn i riskgrupper mellan 6

och 24 månader ska vaccineras med TIV medan barn 2–8 år företrädesvis ska vaccineras med LAIV, och i åldersgruppen 9–17 år jämföras LAIV med TIV (22).

Vi har i denna genomgång inte bedömt skyddseffekten av levande influensavaccin hos vuxna eftersom vaccinet endast är godkänt för barn under 18 år, men generellt gäller att med stigande ålder minskar vinsten att använda levande jämfört med inaktiverat influensavaccin. Detta kan bero på att tidigare interaktion med influensavirus ger antikroppar som delvis försvagar det levande vaccinet. I en stor systematisk analys minskade antalet laboratoriekonfirmerade fall av influensa A hos vuxna med 48 procent (95 % CI: 24–64 %) efter vaccination med levande attenuerat vaccin, medan det rekommenderade inaktiverade vaccinet minskade antalet fall med 68 procent (95 % CI: 49–79 %). Minskningen av kliniskt diagnostiserade fall var lägre, mellan 13 and 24 procent (23). I den senaste Cochranerapporten finner man att 46 vuxna personer behöver vaccineras med det levande vaccinet för att förhindra ett fall av influensa, lika många (40) som med det inaktiverade (11).

Tabell 3. Skyddseffekten av inaktiverade influensavaccin (TIV) hos friska barn

Författare	År	Efficacy* (95 % CI)	Effectiveness** (95 % CI)
DiazGranados	2012	48 % (31-66)	Ej studerat
Jefferson	2012	59 % (41-71)	36 % (24-56)
Jefferson	2005	65 % > 2 år 24 % < 2 år	
Luksic	2013	67,3 % (58-78)	32,5 % (20-53)
Manzoli	2007	62 % (45-75)	45 % (33-55)
Negri	2005	65 % (45-77)	33 % (22-42)
Osterholm	2012	46 % (-63-82)	Ej redovisat

skyddseffekt mot laboratorieverifierad influensa

** skyddseffekt mot influensa like illness, (ILI) eller kliniskt diagnostiserade influensafall

Tabell 4. Systematiska översikter som bedömer skyddseffekten av LAIV

Författare	År	Efficacy* (95 % CI)	Effectiveness** (95 % CI)
Ambrose	2012	83 % (78–87) (liknande antigen) 79 % (73–83) (oberoende av antigen)	Ej studerat
Langely	2004	93 % (88–96)	
DiazGranados	2012	80 % (70–87)	Ej studerat
Jefferson	2012	80 % (68–87)	33 % (28–38)
Jefferson	2005	79 % (48–92)	38 % (33–43)
Luksic	2013	83 % (78–89) (liknande stam) 76 % (69–85) (oberoende av stam)	31,4 % (25–40)
Manzoli	2007	72 %	35 %
Negri	2005	80 % (53–91)	34 % (31–38)
Rhorer	2009	77 % (72–80)	Ej studerat
Osterholm	2012	83 % (69–91)	Ej studerat

* skyddseffekt mot laboratorieverifierad influensa

** skyddseffekt mot influensa like illness, (ILI) eller kliniskt diagnostiserade influensafall

Skyddseffekt av LAIV jämfört med TIV

Två relativt nya systematiska översikter har jämfört LAIV direkt mot TIV. Båda använder samma tre originalstudier (19, 24, 25) varför de kommer fram till i stort sett samma resultat. Ambrose et al och Falkenhorst et al finner att LAIV är 48 procent (95 % CI: 38–57) (26) respektive 53 procent (95 % CI: 45–61) (4) bättre än TIV.

Studierna som analyseras här visar en bättre effekt vid vaccination med det levande vaccinet för barn, främst i åldrarna 12 månader till 6 år. Sammantaget är skyddseffekten ca 50 procent bättre med det levande vaccinet. Ingen skillnad i skyddseffekt har setts beroende på kön eller geografisk region (26). Förutom att det levande vaccinet är effektivare finns det en stor fördel med att vaccinet ges nasalt till barn, då man därmed undviker nålstick. Det finns visst belägg för att administrationsformen kan påverka barn och föräldrar i beslutet att låta sig vaccineras eller inte (27, 28).

Mindre vanliga utfallsmått har studerats i begränsad omfattning och dessa kan sammanfattas i att enstaka studier har påvisat minskad skolfrånvaro hos vaccinerade barn jämfört med icke-vaccinerade och LAIV har i en studie visat minskat antal sökande i öppenvård för diagnoserna pneumoni och influensa (OR 0,60; 95 % CI: 0,43–0,82) samt minskad frånvaro från arbete hos föräldrar till sjuka barn (OR 0,62; 95 % CI: 0,39–1,00) (29).

Sammanfattningsvis ses en bättre skyddseffekt med LAIV hos barn jämfört med TIV. Däremot saknas bra effekt hos barn under 2 år för TIV och trots att LAIV visat sig ha effekt hos barn yngre än 2 år är det endast godkänt från 2 års ålder. Därmed saknas ett effektivt influensavaccin för barn under 2 års ålder. Samtidigt har vi genom LAIV fått ett viktigt tillskott för förskole- och skolbarn i vissa riskgrupper som traditionellt vaccinerats med det inaktiverade vaccinet. För denna grupp torde LAIV medföra minskad sjukdomsbörda.

Skyddseffekt i grupper som kan förväntas svara sämre

Vid en systematisk litteratursökning är det uppenbart att det saknas stora välgjorda studier som belyser vaccinationseffekt/skyddseffekt av influensavaccination hos medicinska riskgrupper. Det finns få studier som har klinisk säsongsinfluensa som primärt utfallsmått varför detta har varit svårt att utvärdera. Ett flertal studier rapporterar serologiskt svar som mått på skyddseffekt, men även dessa studier är behäftade med brister i bl.a. populationens storlek, beskrivningen av kontrollgruppens sammansättning samt det faktum att studierna är mer än 15 år gamla. Ett ytterligare problem är att få studier använder sig av samma statistiska metoder varför det finns få metaanalyser gjorda. Om, och i så fall hur, epidemiologin av influensasjukdom i hela populationen skulle kunna påverkas av vaccination av dessa medicinska riskgrupper har inte kunnat belysas på ett tillförlitligt metodologiskt sätt varför detta inte kommenteras i texten nedan.

Det innebär att det mesta i följande sammanfattning blir av en deskriptiv natur. Vår bedömning är att den litteratursökning som är gjord inte heller kan leda till utformningen av stringenta tabeller (se ovan) som kan redovisa efficacy eller effectiveness i dessa patientgrupper. Underlaget har fokuserat primärt på inaktiverat vaccin och inte kommenterat de nyare LAIV

Nedsatt infektionsförsvar

Malignitet

Till grund för diskussion kring influensavaccinationens skyddseffekt för vuxna med cancer ligger en Cochraneöversikt av Eliakim-Raz et al. från 2013 baserad på en litteratursökning omfattande 1948–2013 (30). Fyra studier uppfyllde inklusionskriterierna där TIV skulle jämföras mot placebo i patienter med olika typer av cancer och var utförda mellan 1993–2012. Primärt utfall som studerades var dödlighet och bland de sekundära utfallen som studerades fanns ILI, laboratorieverifierad influensa, lunginflammation, sjukhusvård och uppehåll i cancerbehandlingen. Ingen studie rörde serologiskt svar efter vaccination i denna översikt.

Vaccinationens effekt på dödlighet studerades endast i två av de fyra studier som var inkluderade. Man rapporterar från en retrospektiv studie av patienter med avancerad koloncancer under behandling (n=1 225) där 40 procent av patienterna var vaccinerade. Primärt utfallsmått var ettårs-överlevnad och i denna studie var vaccination med TIV associerad med lägre dödlighet, *hazard ratio* 0,88 (95 % CI:

0,77–0,99). I en prospektiv kohortstudie av vuxna patienter (n=806) med olika typer av solida tumörer (bröst-, kolon-och lungcancer) som behandlades med kemoterapi och patienter med hematologisk malignitet var vaccination med TIV associerad med en lägre risk för död, OR 0,43 (95 % CI: 0,26–0,71) under den sex månader långa studieperioden. Dödligheten var inte enbart infektionsrelaterad och inte närmare preciserad i denna studie.

De sekundära utfallen som angavs i översikten kunde inte jämföras mellan studierna då resultat redovisades på olika sätt. Det fanns en RCT där 50 patienter med myelom randomiserades till vaccination eller ej och därefter följdes i fyra månader. Förekomsten av ILI i de ovaccinerade patienterna var signifikant högre, 72 procent jämfört med 32 procent hos de vaccinerade. Pneumoni observerades hos fyra i kontrollgruppen, men inte hos någon i vaccingruppen. Tre inkluderade observationsstudier visade att verifierad influensa förekom mer sällan i vaccinerade individer, även om data bara var signifikanta i en av dessa studier.

Författarna till denna översikt konkluderar att existerande evidens för att TIV ska vara effektivt i patienter med cancer saknas, eftersom data framför allt härrör från observationsstudier, är inkompleta och av låg kvalitet. Större studier behövs för att kunna påvisa vaccinets skyddseffekt hos patienter med malignitet. Dock visade de ingående studierna att vaccination är riskfritt för patienterna och endast medförde milda biverkningar.

Flera systematiska översikter är publicerade med fokus på immunologiskt svar efter TIV hos patienter med cancer. Beck et al. genomförde en studie av patienter med olika typer av förvärvad immunbrist och analyserade både vaccinets immunologiska effekt, men även förekomsten av ILI efter vaccination (31). I denna metaanalys baserad på 12 studier av vuxna med cancer påvisades minskad risk för ILI efter vaccination jämfört med placebo eller ovaccinerad kontroll; OR 0,26 (95 % CI: 0,15–0,46). Man fann 50 studier som rapporterade kring serologiskt svar (mer än fyrfaldig ökning av HI-titer) och/eller serologiskt skydd (> 1:40 HI-titer efter vaccination). Metaanalysen visade på signifikant lägre svar hos patienter med cancer än hos vaccinerade immunkompetenta individer, men att många ändå erhåller titrar som överstiger det som på förhand definierats som ”skyddande nivåer”. En svaghet som påpekas i översikten var att det fanns signifikant heterogenitet mellan studierna. Även i denna systematiska översikt konkluderar man att allvarliga biverkningar av TIV är ovanliga hos patienter med nedsatt immunförsvar till följd av cancer.

Pollyea et al. undersökte också immunologiskt svar hos olika typer av cancerpatienter (32). Denna översikt innehöll sex studier av patienter med solida tumörer där man visade på ett serologiskt svar (HI-titer > 40; mer än fyrfaldig titerstegring) hos patienterna som varierade från drygt 20 till 90 procent där friska kontroller generellt hade betydligt bättre svar (70–100 %). Dock var tre av studierna publicerade redan på 1970-talet och det är sannolikt att den onkologiska behandlingen förändrats betydligt sedan dess. Man analyserade även influensasvar hos patienter med hematologiska maligniteter baserat på 15 studier publicerade

1964–2007. Generellt visade dessa studier på ett ännu lägre serologiskt svar hos patienter med hematologisk malignitet än hos patienter med solida tumörer. I tillägg till detta har ett fåtal mindre observationsstudier rapporterat kring immunologiskt svar efter influensavaccination hos patienter med hematologisk malignitet behandlade med biologiska läkemedel riktade mot antikroppsproducerande B-celler (rituximab, ofatumumab, alemtuzumab). Sammantaget visar dessa rapporter att denna typ av relativt nya läkemedel givna långvarigt i höga doser kan släcka ut vaccinsvaret (33).

Vad gäller skyddseffekten hos barn med cancer publicerades år 2007 en Cochraneöversikt av Gossen GM et al. kring influensavaccination där man inkluderade en RCT och nio kontrollerade kliniska studier (n=770 barn 0–18 år) (34). Översikten presenterar enbart deskriptiva data då det inte var möjligt att slå samman resultaten. Man fann fem studier som undersökte immunitet efter vaccination (definierat som skyddande HI-titer, fyrfaldig titerstegring och pre-post GMT) hos barn som vaccinerats under pågående cytostatikabehandling jämfört med barn som avslutat behandlingen. De barn som var under behandling hade generellt ett svagare immunologiskt skydd, men det fanns studier som visade att för enstaka influensatyper var antikroppsvaran jämförbara. Fyra av studierna jämförde serologiskt svar hos barn med cancer med friska barns och där fann man att 38–65 procent av barn med behandling jämfört med 53–89 procent av friska barn hade en fyrfaldig titerstegring efter vaccination. Dock sågs bara signifikanta skillnader mellan patienter och kontroller för vissa influensatyper.

Slutsatsen av Gossen GM et. al. i denna översikt är att barn med cancer kan generera ett serologiskt svar. Det finns inte några data att tillgå om vaccination skyddar mot klinisk infektion eller inte. Rekommendationerna i de flesta ingående studierna har ändå varit att vaccinera mot årlig influensa hos barn med cancer under pågående behandling och något år efter.

Hivinfektion

I en systematisk översikt av Beck et al. (31) utvärderade man sammanlagt 58 studier varav 13 rapporterade data på förekomst av ILI och fyra data på verifierad influensa efter vaccination hos patienter med hivinfektion. Metaanalys av två studier visade en minskad förekomst av ILI hos vaccinerade, OR 0,20 (95 % CI: 0,05–0,88) jämfört med placebo eller ovaccinerad kontroll. Samma trend sågs även i de övriga studierna som dock inte var lämpade för metaanalys. Vaccination minskade även förekomsten av verifierad influensa, OR 0,15 (95 % CI: 0,03–0,63).

Data om serologisk respons efter vaccination återfanns i 47 studier. Serologiskt svar sågs efter vaccination hos hivinfekterade, men till en lägre nivå än hos hivnegativa individer. Vid analys av serologiskt skydd identifierades sju studier där alla visade statistiskt signifikant effekt av vaccination. Man fann inga signifikanta skillnader i biverkningsprofil mellan hivinfekterade eller icke-infekterade individer.

En farhåga vid vaccination av hivinfekterade individer har varit att man vid vaccination skulle kunna påverka den kroniska infektionen negativt vad gäller CD4-tal och mängd hiv i blod. Man fann 36 studier som belyst detta, varav de flesta inte kunde påvisa någon sådan påverkan. Dock var resultaten inte helt entydiga, då man i några studier såg en tillfällig ökning (mindre än 1 månad) av virusmängden i blod efter vaccination.

Autoimmuna sjukdomar/biologiska läkemedel/kortisonbehandling

Litteratursökningen gav inga systematiska översikter, men två enskilda metaanalyser hittades om immunologiskt svar vid de autoimmuna sjukdomarna reumatoid artrit (RA) och systemisk lupus erythematosus (SLE). Ytterligare en systematisk översikt (35) belyste TIV hos barn med reumatiska sjukdomar.

Hua et al. identifierade sju studier där vaccinsvar hos RA-patienter med behandling jämfördes med RA-patienter utan behandling (36). Två studier utvärderade Rituximabbehandling (n=43 patienter) och där fann man ett försämrat vaccinsvar (svar definierat som mer än fyrfaldig titerstegring) mot flera vaccinkomponenter; H1N1 OR 0,44 (95 % CI: 0,17–1,12), H3N2 OR 0,11 (95 % CI: 0,04–0,31) och influensa B OR 0,29 (95 % CI: 0,10–0,81). Fyra av studierna utvärderade metotrexatbehandling (MTX) (n=222) och två av dessa studier visade en negativ påverkan på vaccinsvar mot åtminstone två av tre vaccinkomponenter, OR 0,35 (95 % CI: 0,18–0,66). I de övriga två studierna presenterades data för varje influensatyp och där kunde ingen påverkan av MTX ses på vaccinsvaret. Effekten av anti-TNF-behandling utvärderades efter genomgång av fem studier (n=308 patienter). Ingen av dessa studier kunde påvisa någon signifikant reduktion av vaccinsvar. Heijstek et al utvärderade effekten av peroral steroidbehandling hos patienter med reumatiska sjukdomar och fann 14 observationsstudier (n=1087 patienter). Hos vuxna fann man en gott serologiskt svar efter vaccination med TIV vid steroiddoser < 10 mg/dag och hos barn vid steroiddoser om 0,5 mg–2,0 mg/kg per dag (35).

I en översiktsartikel av Murdaca G et al. sammanfattades flera studier som publicerats kring influensavaccination av patienter med SLE (37). Dock finns ingen systematisk presentation av ingående data i översiktsartikeln, som dessutom helt baseras på observationsstudier. Författarna drar i artikeln slutsatsen att många SLE-patienter kan svara med antikroppsproduktion efter vaccination, men att den är lägre jämfört med friska. Ett av problemen är att patienterna i de olika observationsstudierna är av varierande ålder och med multimodal behandling varför slutsatserna blir vaga.

Organtransplanterade patienter

I en systematisk översikt av Martin et al studerades utfallet av vaccination i olika patientgrupper som genomgått organtransplantation (38). Författarna konkluderar att det är svårt att dra några övergripande slutsatser då de flesta studier är baserade på små patientgrupper och tiden sedan transplantation varierar betydligt liksom den immunsupprimerande behandlingen. Generellt konkluderas endast att vaccinsvaret

hos organtransplanterade är nedsatt då färre antal patienter uppvisar signifikanta titerstegringar än friska kontroller. Immunsuppression med mykofenolatmofetil har en mer hämmande effekt än azatioprin på antikroppssvaret. Säkerhetsaspekten kring TIV hos organtransplanterade är belyst och det finns inga studier som visar på ökad risk för avstötning eller allograft dysfunktion.

Stamcellstransplantation

Vid litteratursökningen hittades ingen systematisk översikt som specifikt tittade på patienter som genomgått stamcellstransplantation. Det föreligger däremot ett flertal observationsstudier som framför allt rapporterar kring serologiskt svar efter vaccination med TIV. Sammanfattningen av kunskapsläget är att patienter som genomgått benmärgstransplantation har ett sämre serologiskt svar än friska kontroller, men det finns få studier som övertygande påvisar reduktion av sjuklighet eller dödlighet efter influensavaccination hos dessa patienter.

En av studierna i en Cochraneöversikt av Elkiam-Raz et al. kunde påvisa att vaccination hos patienter som genomgått benmärgstransplantation skyddade mot verifierad influensa (30). I denna fallkontrollstudie inkluderades 43 patienter som genomgått benmärgstransplantation varav 19 var vaccinerade mot säsongsinfluensa. Verifierad influensa förekom hos 2 (10 %) av de vaccinerade patienterna och hos 12 (50 %) av de ovaccinerade.

Sammanfattningsvis förefaller vaccination vara säker utan svåra biverkningar i dessa patientgrupper med nedsatt immunförsvar. Dock saknas stark evidens för skyddseffekt med få välgjorda stora RCT för att kunna rekommendera influensavaccination till patienter med nedsatt immunförsvar. Ett serologiskt svar kan påvisas i de flesta patientgrupper, om än något lägre jämfört med friska kontroller. Med detta i åtanke rekommenderas dessa patienter årlig vaccination mot säsongsinfluensa i många nationella riktlinjer, bl.a. i Storbritannien och USA.

Rökare

Inga systematiska översikter kunde identifieras vid litteratursökningen. I en holländsk studie fann man ingen sämre skyddseffekt efter TIV hos rökare, OR 0,44 (95 % CI: 0,15–1,25), och inte heller påverkades det serologiska svaret efter influensavaccination hos rökare (39). Dessa data hämtades från en stor RCT (n=1 531 varav 379 var rökare) genomförd 1991–1992. Det är dock viktigt att påpeka att många rökare också kan finnas i medicinska riskgrupper såsom lungcancer och KOL och därför kan komma att rekommenderas vaccination.

Astma/lungsjukdom

En systematisk översikt från 2014 utvärderade existerande evidens för nyttan, och eventuell risk, av influensavaccination av vuxna och barn med astma (40). Det utfallsmått som evaluerades var astma-exacerbationer, sjukhusvård, lunginflammation och lungfunktion. I denna översikt värderades inte patienternas svårighetsgrad av astma alls och inte heller vilka behandlingsdoser med steroider som patienterna hade. Sammanlagt inkluderades 18 RCT i översikten, men endast

en studie belyste det primära utfallsmåttet som var antalet astma-exacerbationer relaterade till influensa. I denna RCT inkluderades barn (n=696) och man fann inga skillnader i antal exacerbationer mellan de barn som fått TIV och de som erhållit placebo under den efterföljande influensasäsongen. Man kunde inte heller påvisa några skillnader i lungfunktion mellan grupperna. Ytterligare två studier utvärderade ett tvåveckorsintervall efter TIV och där påvisades inte heller någon risk för astma-exacerbationer till följd av vaccination.

Kronisk lungsjukdom kan inbegripa många olika typer av grundsjukdomar och försök har gjorts att ta fram evidens för skyddseffekt och nytta av influensavaccination. Chang CC et al hade för avsikt att undersöka nyttan av influensavaccination av patienter med bronkiektasier och hade som inklusionskriterie att studierna skulle vara RCT (41). Tyvärr fanns inga sådana studier publicerade. Dharmaraj P et al identifierade fyra studier av influensavaccination hos individer med cystisk fibros (CF) (42). Ingen av dessa studier jämförde vaccination mot placebo och därför konkluderas att det saknas evidens för skyddseffekt av vaccination. Alla fyra studierna visade dock att vaccinerade patienter hade ett tillfredsställande serologiskt svar och inga allvarliga biverkningar förekom.

Poole et al sammanställde evidens för nyttan av influensavaccination av patienter med kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL) där inklusionskriteriet var att studien skulle vara en RCT som jämförde vaccin med placebo (43). De primära utfallsmåtten som evaluerades var antal episoder med luftvägsinfektioner, sjukhusvård och dödlighet. Man fann 11 studier som uppfyllde kriterierna, men bara sex som jämförde KOL-patienter med varandra. Två studier påvisade ett signifikant lägre antal luftvägsinfektioner hos de vaccinerade under influensasäsongen jämför med de som erhöll placebo (*weighted mean difference*, -0,37, (95 % CI: -0,64– -0,11). I dessa två studier påvisades också färre fall av verifierad influensa hos patienter som erhållit TIV (OR 0,19, 95 % CI: 0,07–0,48). Ingen skillnad mellan TIV och placebo kunde påvisas för sjukhusvård, OR 0,33 (95 % CI: 0,09–1,24) eller dödlighet, OR 1,30 (95 % CI: 0,34–4,97).

Sammanfattningsvis saknas evidens för att TIV hos individer med astma skyddar mot astma-exacerbationer. Vaccination bedöms dock vara säkert i denna patientgrupp och inte i sig öka risken för astma-exacerbationer. Få studier har skyddseffekt mot klinisk influensa som utfallsmått och den enda studien som är gjord kan ej visa någon säker nytta av vaccination. Vid KOL har TIV visat sig skydda mot exacerbationer av luftvägsinfektioner och även mot verifierad influensa. Det saknas evidens för skyddseffekt vad gäller TIV hos patienter med CF eller bronkiektasier.

Diabetes

Inga systematiska översikter eller RCT kunde hittas vid litteratursökning där TIV utvärderas i förhållande till placebo eller ovaccinerade kontroller hos individer med

diabetes. Samma slutsats drar man i en översikt som tittar på nyttan av vaccin i olika medicinska riskgrupper (44) och där konkluderar att data saknas.

Fetma

Sheridan et al genomför en studie i North Carolina där de mäter antikropps- och T-cellssvar hos patienter vaccinerade med TIV och relaterar svaret till framför allt vikt. År 2012 publicerade de en rapport rörande de första två årens resultat (45). Öväntat hade obesa patienter efter en månad ett signifikant högre antikroppssvar än normalviktiga. Efter ett år hade dock de obesa en signifikant större minskning av antikroppstitrar jämfört med normalviktiga (mätt både med ELISA och HA-inhibition), och efter stimulering av lymfocyter med A(H1N1)-vaccinstammen hade obesa signifikant lägre nivåer av T-mördarceller med aktiveringsmarkören CD 69 och signifikant lägre nivåer av IFN γ och granzym B som anses viktiga för att snabbt bekämpa en influensainfektion.

En studie från två amerikanska centra på TIV hos 415 patienter 50 år eller äldre fann att obesa hade signifikant högre andel serokonversion och HA-inhibitionstiter för H3N2-komponenten (46). Dock fanns inget signifikant samband mellan seroprotektion för H3N2, eller för någon variabel vad gäller H1N1- eller B-komponenterna. Studiens värde begränsas av ett posthoc-upplägg. Ytterligare en amerikansk studie på 159 patienter 50–74 år gamla som fick TIV fann ingen korrelation mellan leptin-nivåer och svar i HA-inhibitionstiter post vaccination (47). Däremot sågs som väntat stark korrelation mellan BMI och leptin-nivåer, samt ett visst samband mellan leptin-nivåer och immunosenescens-markören TREC. Poolade data från tre studier på två doser icke-adjuvanterat (H1N1)pdm09-vaccin (178 barn 2–11 år, 158 barn 12–19 år, 794 vuxna 20 år eller äldre) från USA visade att vuxna med morbid fetma (BMI \geq 40) hade signifikant högre antikroppstitrar efter första dosen, men efter andra dosen förelåg ingen skillnad (48). Hos barn sågs inga signifikanta skillnader i antikroppstitrar relaterade till övervikt eller fetma.

Generellt återfanns få studier som studerar sambandet mellan fetma och vaccineffekt och inga studier som undersökt fetma direkt relaterad till VE. Flera studier hade delat upp vuxna i överviktiga (BMI 25–30) och obesa (BMI > 30), men bortsett från studien av Talbot et al (46) där överviktiga föreföll att ha nivåer av nedsatt CD 69, IFN γ och granzym B som låg mellan normalviktiga och obesa, återfanns inga jämförelser mellan olika strata av övervikt och effekt.

Sammantaget finns ingen evidens för att obesa patienter svarar sämre på influensavaccination vad gäller titerstegring av antikroppar en månad efter vaccination, möjligen till och med tvärtom. Den enda studien som undersökt frågan fann dock att obesa hade en signifikant större minskning av antikroppstitrar än normalviktiga efter ett år. En studie indikerar att det cellmedierade svaret på influensainfektion efter vaccination kan vara sämre hos obesa än hos normalviktiga, men det finns ingen evidens för hur detta relaterar till vaccineffektivitet.

Skyddseffekt hos äldre

Vaccination mot säsongsinfluensa hos äldre betraktas som standard och bästa behandling i de flesta länder, varför nyare RCT saknas då de anses oetiska att genomföra. Detta gör att alla systematiska översikter i första hand bygger på enstaka gamla RCT och därutöver observationsstudier. På grund av detta finns risk för flera typer av bias, t.ex. olikheter i patient-/kontrollgrupp, selektionsbias samt olikheter i kvalitet och relevans mellan ingående studier. En annan faktor som gör både studieresultat och vaccinationspraxis svåra att jämföra är att begreppet ”äldre” tolkas olika i olika länder. Oftast menas 60 år eller äldre, eller 65 år eller äldre.

Som grund för diskussionen kring skyddseffekt av influensavaccination av äldre ligger Cochraneöversikten av Jefferson et al från 2010 (49). Denna översikt är mycket noggrant utförd och omfattar 75 studier och 100 dataset (men endast en RCT). Författarnas slutsats är att det p.g.a. studiernas bristande kvalitet med stor risk för bias inte går att säkert uttala sig om skyddseffekten för influensavaccination hos äldre. Med denna reservation i minnet sågs dock signifikant effekt hos kohortstudier av institutionaliserade äldre för ILI (RR: 0,76, 95 % CI: 0,66–0,88), pneumoni (RR: 0,53, 95 % CI: 0,43–0,66), sjukhusvård för pneumoni eller ILI (RR: 0,51, 95 % CI: 0,32–0,81) och död av influensa eller pneumoni (RR: 0,46, CI: 0,33–0,63). Dödlighetsminskningen förefaller orimligt stor jämfört med övriga utfallsmått, varför den bör tolkas med stor försiktighet. Vad gäller icke-institutionaliserade äldre ingår generellt färre kohortstudier i metaanalyserna, men signifikant effekt sågs för sjukhusvård p.g.a. influensa eller pneumoni (RR: 0,73, 95 % CI: 0,62–0,85).

Slutsatsen i Jeffersons översikt, att det inte säkert går att uttala sig om skyddseffekten, har dock ifrågasatts från flera håll. En starkt kritisk artikel från 2013 menar att Cochraneanalysen missar viktig information p.g.a. för kraftig stratifiering av data som resulterat i mer än 100 enskilda metaanalyser (50). Författarna menar att detta gör att viktig information och signaler om vaccineffekt försvinner i bakgrundsbruset, och också att Jeffersons studie inte kunnat visa förväntade skillnader till följd av förändringar i cirkulerande virusstammar. Man har därför re-analyserat samma data som användes av Jefferson et al i ett mer biologiskt ramverk med bredare utfallsdefinitioner, och funnit en ungefärlig vaccineffektivitet (VE) hos äldre mot influensarelaterade komplikationer, både dödliga och icke-dödliga kombinerat (30 procent, med stor variation), typisk ILI (40 procent), laboratorieverifierad influensa (50 procent) och ”biologisk skyddseffekt mot infektion” (60 procent). Vidare sågs VE runt 0 procent vid avsaknad av viruscirkulation, och en avtagande VE vid minskad viruscirkulation och ökande *antigenic drift*.

En systematisk översikt av Chan et al från 2014 undersökte VE hos institutionaliserade äldre i 11 studier med jämförbara studie- och kontrollgrupper (51). Man fann en signifikant VE för reduktion av pneumoni (37 %, 95 % CI: 18–53 %) och död p.g.a. pneumoni eller influensa (34%, 95 % CI: 10–53 %). En trend till reduktion av ILI sågs (OR: 0,79; 95 % CI: 0,61–1,03), men här fanns också

signifikant heterogenitet mellan studierna. I övriga jämförelser sågs ingen signifikant heterogenitet, och ingen jämförelse hade signifikant *publication bias* enligt *funnel plot*.

Darvishian et al genomförde en jämförelse mellan en konventionell metaanalys och en metaanalys justerad för bias vad gäller vaccineffekt för icke-institutionaliserade äldre (52). Studien är publicerad 2014 men litteratursökningen innefattar artiklar till september 2011. Den biasjusterade analysen resulterade i minskad heterogenitet, men gav något mindre effekt och betydligt större CI. Efter justering för bias sågs signifikant effekt av vaccination på sjukhusvård p.g.a. influensa och/eller pneumoni (OR: 0,75; 95 % CI: 0,60–0,94) och död oberoende av orsak (OR: 0,64; 95 % CI: 0,44–0,92). Signifikans uppnåddes inte vid jämförelserna för influensa eller ILI.

I en annan ny metaanalys av delvis samma författare studerades effekten av influensavaccination hos icke-institutionaliserade äldre i studier med en s.k. test-negativ design (53). Man fann signifikant effekt (definierad som laboratorieverifierad influensa) av vaccinationen vid regionala influensautbrott (OR: 0,42; 95 % CI: 0,30–0,60 vid match mellan vaccin och cirkulerande stammar; OR: 0,57; 95 % CI: 0,41–0,79 vid mismatch) och utbredda utbrott (match: OR: 0,54; 95 % CI: 0,46–0,62; mismatch: OR: 0,72; 95 % CI: 0,60–0,85). Mindre eller ingen effekt sågs vid lokal eller sporadisk influensaaktivitet. Fördelen med den test-negativa designen är att en del bias elimineras redan i designen av studien, då samma typ av patienter jämförs uppdelad i två grupper (individer med laboratoriekonfirmerad influensa jämfört test-negativa individer).

Både systematiska översikter och abstraktnivå av primärstudier genomfördes efter evidens för effekt stratifierat efter olika åldersgrupper hos äldre, utan resultat. Inga relevanta primärstudier återfanns från 2014 för institutionaliserade äldre, eller från 2011 och framåt för icke-institutionaliserade äldre.

Sammanfattningsvis är det vetenskapliga underlaget för skyddseffekt av influensavaccination hos personer 65 år eller äldre behäftat med allvarliga svagheter, framför allt beroende på bias, gamla studier och ett minimalt antal RCT. Dock bedöms det finnas ett rimligt underlag för en skyddseffekt mot laboratorieverifierad influensa och ILI, samt komplikationer i form av pneumoni och sjukhusvård för pneumoni eller influensa. Möjligen föreligger också en skyddseffekt mot död p.g.a. influensa eller pneumoni. Generellt är skyddseffekten högre hos institutionaliserade äldre. Då storleken på skyddseffekterna och deras signifikans varierar kraftigt mellan olika välgjorda metaanalyser, och då en noggrann Cochraneanalys inte bedömer kvaliteten på evidensen god nog för att dra slutsatser, förefaller en numerisk uppskattning av skyddseffekten omöjlig med dagens kunskapsläge.

Skyddseffekt av influensavaccin hos gravida

I ett kunskapsunderlag från Socialstyrelsen publicerat den 30 september 2013 presenteras bakgrunden till den vaccinationsrekommendation vi idag har för

gravida kvinnor (54). Underlagets slutsats är att gravida kvinnor i andra och tredje trimestern rekommenderas vaccination på grund av förhöjd risk för allvarlig sjukdom vid infektion med influensa A(H1N1)pdm09. I detta underlag framkommer också att det nyfödda barnet kan ha nytta av att mamman vaccineras. Det beror dels på att risken att en infekterad mor smittar sitt nyfödda barn minskar, dels på att antikroppar överförs till fostret via placenta. I underlaget redovisas inte närmare skyddseffekten för den gravida kvinnan varför en litteratursökning utförts med denna frågeställning.

Vid litteratursökningen avseende skyddseffekt vid vaccination av den gravida kvinnan framkom tre relevanta översiktsartiklar (44, 55, 56). I samtliga tre artiklar redovisas en omfattande litteratursökning med något olika sökkriterier. Sammanlagt redovisas tolv artiklar i de tre översikterna, varav sex artiklar redovisas i två av översiktsartiklarna och en artikel i samtliga tre översiktsartiklar.

I översiktsartikeln av Manske redovisas tio artiklar, varav en RCT samt nio observationsstudier. Litteraturgenomgången avsåg 1964–2013. Utfallsmåttet var laboratoriekonfirmerad influensa eller influensaliknande sjukdom (ILI), akut luftvägssjukdom (ARI) eller influensa som krävt medicinsk vård. Två studier avsåg effekten av 2009 års pandemivaccin, sammanfattningen av dessa studier redovisas inte. Övriga studier avsåg inaktiverat, icke adjuvanterat influensavaccin. Ingen metaanalys har utförts på grund av de olika studieuppläggen och utfallsmåtten.

Författarna konkluderar att endast en av de fyra studierna, en RCT, som studerat vaccineffektivitet hos den gravida kvinnan under icke-pandemiska år har visat på signifikant skydd mot luftvägssjukdom, 36 % (95 % CI: 3,7–57,2) skydd mot luftvägsinfektion med feber. Denna RCT utfördes i Bangladesh. 340 gravida kvinnor inkluderades, varav 172 kvinnor vaccinerades mot influensa med inaktiverat vaccin (TIV), och 168 kvinnor i kontrollgruppen vaccinerades med pneumokockvaccin. Ingen av dessa studier använde laboratorieverifierad influensa som utfallsmått. Övriga studier visade inte på någon skyddseffekt hos modern.

Av de sju studier som undersökt skyddseffekt hos det späda barnet använde enligt Manske endast en laboratediagnostik för att konfirmera influensadiagnosen. Den studien rapporterade en skyddseffekt på 45–48 procent för att sjukhusvårdas hos barn till mammor som vaccinerats jämfört med icke-vaccinerade mödrar. Övriga sex studier rapporterade varierande skyddseffekt från ingen effekt upp till 91,5 procents skyddseffekt. De stora skillnaderna i utfallsmått, laboratoriekonfirmering och studieupplägg gör det enligt författarna till översiktsartikeln mycket svårt att komma till några slutsatser avseende skyddseffekten hos barn till vaccinerade mödrar.

Galvao et al. inkluderade åtta studier i sin översiktsartikel. Sökningarna hade ingen bakre tidsbegränsning. Endast RCT och kohortstudier omfattades, och studier avseende pandemivaccination utestlöts. Förutom skyddseffekt mot influensaliknande sjukdom inkluderades även graviditetsutfall i form av prematuritet och låg födelsevikt. Metaanalys har inte heller utförts här av samma

skäl som i översiktsartikeln av Manske. Galvaos sammanfattning är att influensavaccination reducerade risken för ILI (undantaget ILI med feber över 38 °C) hos både mödrar och barn samt risken för laboratoriekonfirmerad influensa hos barnen. För andra utfall som sjukhusvård, övre luftvägsinfektion, läkarbesök, prematuritet samt intrauterin fosterdöd kunde inte en säker minskning påvisas i de aktuella studierna.

Översiktsartiklarna från Galvao och Maske skiljer sig i bedömningen av den äldsta studien. Denna amerikanska studie från 1962–1963 bedöms av Manske inte visa på någon signifikant minskning av ILI-incidensen (20 vs 11 procent i den vaccinerade respektive ovaccinerade kohorten), medan Galvao bedömer att det med hög kvalitativ evidens visades att de vaccinerade hade lägre incidens av ILI. Galvao har beräknat RR på dessa data från 1962–1963 till 0,56 (95 % CI: 0,35–0,91).

Översiktsartikeln av Michiels inbegriper ett flertal riskgrupper och har de strängaste sökkriterierna. Endast en studie, den RCT som omnämns i de båda andra översiktsartiklarna redovisas, och sammanfattningsvis bedöms att vaccination av modern kan vara av värde för det nyfödda barnet.

Sammanfattningsvis finns det få studier av god kvalitet som studerat vaccinationseffekt hos den gravida kvinnan och hennes foster och barn. Även den sammanfattande bedömningen av den enda RCT som till dags dato finns publicerad skiljer sig mellan de översiktsartiklarna.

Referenser

1. Grohskopf, LA, Olsen, SJ, Sokolow, LZ, Bresee, JS, Cox, NJ, Broder, KR, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - United States, 2014-15 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014; 63(32):691-7.
2. Annual flu programme 2014. Hämtad 2015-01-20 från: <https://www.gov.uk/government/collections/annual-flu-programme>
3. Institutet för hälsa och välfärd. Hämtad från: (<http://www.thl.fi/sv/web/vaccinationer/vaccin-och-sjukdomar/vacciner-a-o/sasongsinfluensavaccinering#Influensavaccin>)
4. Falkenhorst, G, Harder, T, Remschmidt, C, Terhardt, M, Zepp, F, Ledig, T, et al. Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013; 56(11):1557-64.
5. Haut Conseil de la Sante Publique. Hämtad från: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=448>
6. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2014. Hämtad 2015-05-12 från: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_ministere_sante_2014.pdf
7. Manzoli, L, Schioppa, F, Boccia, A, Villari, P. The efficacy of influenza vaccine for healthy children: a meta-analysis evaluating potential sources of variation in efficacy estimates including study quality. *Pediatr Infect Dis J.* 2007; 26(2):97-106.
8. Neuzil, KM, Jackson, LA, Nelson, J, Klimov, A, Cox, N, Bridges, CB, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naïve 5-8-year-old children. *J Infect Dis.* 2006; 194(8):1032-9.

9. Neuzil, KM, Englund, JA. Influenza vaccine for young children: two doses are better than one. *J Pediatr*. 2006; 149(6):737-8.
10. Izurieta, HS, Thompson, WW, Kramarz, P, Shay, DK, Davis, RL, DeStefano, F, et al. Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *N Engl J Med*. 2000; 342(4):232-9.
11. Demicheli, V, Jefferson, T, Al-Ansary Lubna, A, Ferroni, E, Rivetti, A, Di Pietrantonj, C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.
12. WHO. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. *Releve epidemiologique hebdomadaire /Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record /Health Section of the Secretariat of the League of Nations*. 2012; 87(47):461-76.
13. Osterholm, MT, Kelley, NS, Sommer, A, Belongia, EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12(1):36-44.
14. Jefferson, T, Jones, M, Doshi, P, Del Mar, C, Dooley, L, Foxlee, R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; (2):CD001265.
15. Langley, JM, Faughnan, ME. Prevention of influenza in the general population. *Cmaj*. 2004; 171(10):1213-22.
16. Villari, P, Manzoli, L, Boccia, A. Methodological quality of studies and patient age as major sources of variation in efficacy estimates of influenza vaccination in healthy adults: a meta-analysis. *Vaccine*. 2004; 22(25-26):3475-86.
17. Jefferson, T, Rivetti, A, Di Pietrantonj, C, Demicheli, V, Ferroni, E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
18. Ambrose, CS, Levin, MJ, Belshe, RB. The relative efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in children and adults. *Influenza Other Respir Viruses*. 2011; 5(2):67-75.
19. Belshe, RB, Edwards, KM, Vesikari, T, Black, SV, Walker, RE, Hultquist, M, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N Engl J Med*. 2007; 356(7):685-96.
20. Prutsky, GJ, Domecq, JP, Elraiyah, T, Prokop, LJ, Murad, MH. Assessing the evidence: live attenuated influenza vaccine in children younger than 2 years. A systematic review. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33(4):e106-15.
21. Pebody, R, Green, H, Andrews, N, Zhao, H, Boddington, N, Bawa, Z, et al. Uptake and impact of a new live attenuated influenza vaccine programme in England: early results of a pilot in primary school-age children, 2013/14 influenza season. *Euro Surveill*. 2014; 19(22).
22. Folkehelseinstituttet. Hämtad 2015-01-20 från: <http://www.fhi.no/artikler/?id=111721>
23. Demicheli, V, Jefferson, T, Rivetti, D, Deeks, J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine*. 2000; 18(11-12):957-1030.
24. Ashkenazi, S, Vertruyen, A, Aristegui, J, Esposito, S, McKeith, DD, Klemola, T, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(10):870-9.
25. Fleming, DM, Crovari, P, Wahn, U, Klemola, T, Schlesinger, Y, Langussis, A, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25(10):860-9.

26. Ambrose, CS, Wu, X, Knuf, M, Wutzler, P. The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies. *Vaccine*. 2012; 30(5):886-92.
27. Amorij, JP, Hinrichs, W, Frijlink, HW, Wilschut, JC, Huckriede, A. Needle-free influenza vaccination. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(10):699-711.
28. Flood, EM, Ryan, KJ, Rousculp, MD, Beusterien, KM, Block, SL, Hall, MC, et al. A survey of children's preferences for influenza vaccine attributes. *Vaccine*. 2011; 29(26):4334-40.
29. Vesikari, T, Fleming, DM, Aristegui, JF, Vertruyen, A, Ashkenazi, S, Rappaport, R, et al. Safety, efficacy, and effectiveness of cold-adapted influenza vaccine-trivalent against community-acquired, culture-confirmed influenza in young children attending day care. *Pediatrics*. 2006; 118(6):2298-312.
30. Eliakim-Raz, N, Vinograd, I, Zalmanovici Trestioreanu, A, Leibovici, L, Paul, M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: Cd008983.
31. Beck, CR, McKenzie, BC, Hashim, AB, Harris, RC, Zanzdana, A, Agboado, G, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7 Suppl 2:72-5.
32. Pollyea, DA, Brown, JM, Horning, SJ. Utility of influenza vaccination for oncology patients. *J Clin Oncol*. 2010; 28(14):2481-90.
33. Bedognetti, D, Zoppoli, G, Massucco, C, Zanardi, E, Zupo, S, Bruzzone, A, et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *Journal of immunology*. 2011; 186(10):6044-55.
34. Goossen, GM, Kremer, LC, van de Wetering, MD. Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 8: Cd006484.
35. Heijstek, MW, Ott de Bruin, LM, Bijl, M, Borrow, R, van der Klis, F, Kone-Paut, I, et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70(10):1704-12.
36. Hua, C, Barnetche, T, Combe, B, Morel, J. Effect of methotrexate, anti-tumor necrosis factor alpha, and rituximab on the immune response to influenza and pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66(7):1016-26.
37. Murdaca, G, Orsi, A, Spano, F, Puppo, F, Durando, P, Icardi, G, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations of patients with systemic lupus erythematosus: current views upon safety and immunogenicity. *Autoimmun Rev*. 2014; 13(2):75-84.
38. Martín-Torres, F, Gimenez-Sanchez, F, Gurtman, A, Bernaola, E, Diez-Domingo, J, Carmona, A, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety. *Pediatric infectious disease journal*; 2012. s. 392-9.
39. Crujff, M, Thijs, C, Govaert, T, Aretz, K, Dinant, GJ, Knottnerus, A. The effect of smoking on influenza, influenza vaccination efficacy and on the antibody response to influenza vaccination. *Vaccine*. 1999; 17(5):426-32.
40. Cates, CJ, Rowe, BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2: Cd000364.
41. Chang, CC, Morris, PS, Chang, AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (3): Cd006218.
42. Dharmaraj, P, Smyth, RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (4): Cd001753.

43. Poole, PJ, Chacko, E, Wood-Baker, RW, Cates, CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (1):Cd002733.
44. Michiels, B, Govaerts, F, Remmen, R, Vermeire, E, Coenen, S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine.* 2011; 29(49):9159-70.
45. Sheridan, PA, Paich, HA, Handy, J, Karlsson, EA, Hudgens, MG, Sammon, AB, et al. Obesity is associated with impaired immune response to influenza vaccination in humans. *Int J Obes (Lond).* 2012; 36(8):1072-7.
46. Talbot, HK, Coleman, LA, Crimin, K, Zhu, Y, Rock, MT, Meece, J, et al. Association between obesity and vulnerability and serologic response to influenza vaccination in older adults. *Vaccine.* 2012; 30(26):3937-43.
47. Ovsyannikova, IG, White, SJ, Larrabee, BR, Grill, DE, Jacobson, RM, Poland, GA. Leptin and leptin-related gene polymorphisms, obesity, and influenza A/H1N1 vaccine-induced immune responses in older individuals. *Vaccine.* 2014; 32(7):881-7.
48. Callahan, ST, Wolff, M, Hill, HR, Edwards, KM. Impact of body mass index on immunogenicity of pandemic H1N1 vaccine in children and adults. *The Journal of infectious diseases.* 2014; 210(8):1270-4.
49. Jefferson, T, Di Pietrantonj, C, Al-Ansary, LA, Ferroni, E, Thorning, S, Thomas, RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2010; (2):CD004876.
50. Beyer, WE, McElhaney, J, Smith, DJ, Monto, AS, Nguyen-Van-Tam, JS, Osterhaus, AD. Cochrane re-arranged: support for policies to vaccinate elderly people against influenza. *Vaccine.* 2013; 31(50):6030-3.
51. Chan, TC, Fan-Ngai Hung, I, Ka-Hay Luk, J, Chu, LW, Hon-Wai Chan, F. Effectiveness of influenza vaccination in institutionalized older adults: a systematic review. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2014; 15(3):226 e1-6.
52. Darvishian, M, Gefenaite, G, Turner, RM, Pechlivanoglou, P, Van der Hoek, W, Van den Heuvel, ER, et al. After adjusting for bias in meta-analysis seasonal influenza vaccine remains effective in community-dwelling elderly. *Journal of clinical epidemiology.* 2014; 67(7):734-44.
53. Darvishian, M, Bijlsma, MJ, Hak, E, van den Heuvel, ER. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *The Lancet infectious diseases.* 2014; 14(12):1228-39.
54. Socialstyrelsen. Vaccination av gravida mot influensa. Kunskapöversikt för hälso- och sjukvårdspersonal; 2013.
55. Manske, JM. Efficacy and Effectiveness of Maternal Influenza Vaccination During Pregnancy: A Review of the Evidence. *Matern Child Health J.* 2013.
56. Galvao, TF, Silva, MT, Zimmermann, IR, Lopes, LA, Bernardo, EF, Pereira, MG. Influenza vaccination in pregnant women: a systematic review. *ISRN preventive medicine.* 2013; 2013:879493.

Det antal doser som bedöms krävas för att uppnå önskad effekt

Det finns ett antal olika huvudtyper av influensavacciner på den europeiska marknaden idag; inaktiverade, äggodlade trivalenta vacciner är den enskilt största gruppen, men det finns också inaktiverade trivalenta cellodlade vacciner, attenuerat levande fyrvalent vaccin samt adjuvanterat avdödat trivalent vaccin. Gemensamt för alla nu godkända influensavacciner som används för årlig säsongsinfluensa är att de baseras på de virusstammar som rekommenderas av WHO, tre eller fyra stammar. Som en följd av att influensavirusets ständiga förändring påverkar sammansättningen av influensavaccinet kommer WHO med två årliga rekommendationer, en för den södra och en för den norra hemisfären.

Inaktiverade vaccin

Äggodlade trivalenta inaktiverade influensavacciner (TIV)

Generellt för inaktiverade trivalenta äggodlade säsongsinfluensavacciner (TIV) gäller att varje dos innehåller 15 µg HA (hemagglutinin) från varje stam.

Godkänd dosering för vuxna och barn över 3 år är en dos, 0,5 ml, innehållande 15µg HA från respektive stam. För barn 6–36 månader kan man ge 0,25 eller 0,5 ml. Barn under 9 år som tidigare inte vaccinerats mot influensa bör ges två doser inom fyra veckor. Dessa doseringsanvisningar, bygger på ett flertal kliniska studier, många av dem gjordes från 1970-talet och framåt. I den senaste Cochranerapporten från 2012 är samtliga studier på det inaktiverade vaccinet baserade på en dos och kan därför inte ge något svar på frågan om skillnad i skyddseffekt mellan olika dosscheman (1).

Åldersgränsen 9 år är ett resultat av studiedesign för de studier som ligger till grund för godkännande av influensavacciner, d.v.s. man har givit två doser till barn under 9 år och en dos till äldre barn. Åldersgränsen saknar dock vetenskapligt stöd och är satt av pragmatiska skäl och därmed olika i olika länder. Stöd för att två doser bör ges till barn finns sammanfattade i nedanstående tabeller. Det är dock osannolikt att det går någon biologisk gräns vid 9 års ålder för behov av en eller två doser. Den viktigaste faktorn för att ett inaktiverat influensavaccin ska vara skyddande är tidigare exponering för influensavirus eller vaccination. Det är alltså en sannolikhet som stiger med stigande ålder, men även influensaepidemiologin är troligen av betydelse. Det vill säga hur mycket de stammar som cirkulerar skiljer sig från tidigare års influensastammar.

Tabell 5. Primärstudier angående skyddseffekt hos barn av en dos respektive två doser inaktiverat (TIV) eller levande (LAIV) influensavaccin. Skyddseffekt i % (95 % konfidensintervall)

Studie	Vaccintyp	År, lokalisation	Ålder	1 dos	2 doser
Allison(2)	TIV*	2006	6–21 mån	Inget skydd	69 % (60–70) skydd mot ILI, 87 % (80–90) mot pneumoni/influensa
Bracco Neto (3)	LAIV**	2001	24–35 mån	71,5 (52,9–83,4)	81,8 (66,8–90,8)
Belshe (4)	LAIV	1996–1997	15–71 mån	87,3 (59,2–96,1)	94,6 (88,6–97,5)
Gross (5)	BIV§	1977	3–18 år	29 % (6–18 år) nådde skyddande antikroppsnivåer	90 % (6–18 år)
Van Hoecke (6)	TIV	1995	3–6 år	< 50 % nådde skyddande antikroppsnivåer	87,5 % (H1N1) 81,2 % (H3N2) 100 % (B)
Shuler (7)	TIV	2007	6–59 mån	Inget skydd	49 % (30–60 %)
Ritzwoller (8)	TIV	2005	6–23 mån 6 mån–8 år	Inget skydd Inget mot ILI 23 % mot influensa	25 % mot ILI, 49 % mot influensa 23 % mot ILI, 51 % mot influensa
Neuzil (9)	TIV	2006	5–8 år	Antikroppssvar hos 11 % (H3N2, 35 % (H1N1)	Antikroppssvar hos 68 % (H3N2) 85 % (H1N1)

* TIV – Trivalent inaktiverat influensavaccin

**LAIV – Levande attenuerat influensavaccin

§ BIV – Bivalent inaktiverat influensavaccin

Tabell 6. Systematiska översikter angående skyddseffekt av en respektive två doser influensavaccin.

Studie	Vaccintyp	År, lokalisation	Ålder	1 dos	2 doser
Jeffersen(1)	LAIV*	2012	Barn	73 (59–88)	89 (74–96)
Jeffersen (10)	LAIV	2005	Barn	73	93
Rhorer (11)	LAIV	2009		60	72 (p< 0.001)

* LAIV – Levande attenuerat influensavaccin

Evidens för dosen 0,25 eller 0,5 ml till barn under 3 år är svag. Det finns äldre dosstudier, men hur de förhåller sig till dagens vacciner, är oklart.

I Sverige liksom i USA rekommenderas halv dos (0,25 ml) mellan 6 månaders ålder och tre års ålder och därefter full dos 0,5 ml. I Kanada och Storbritannien rekommenderas full dos för alla inklusive barn från 6 månader. Detta stöds av säkerhetsdata som inte visar ökad förekomst av biverkningar (12-15). Huruvida barn som får fulldos (vuxendos) också får ett bättre skydd mot influensa än de som får halv dos är inte känt, men något tydligt bevis för ökat antikroppssvar tycks saknas (13, 14). Frågan kompliceras ytterligare av att det är tveksamt om det är ett tillförlitligt mått på skyddseffekt att mäta antikropps-nivåer. Hos barn är antikroppssvar som surrogat för skydd mot influensa dåligt studerat och betydligt högre titrar för att uppnå skydd hos barn har föreslagits jämfört med vuxna (16). Därför bör data som publiceras med antikroppssvar som markör för skyddseffekt användas med försiktighet.

I allmänhet anses TIV fungera bättre som boostervacciner än som primärvaccin, dvs. om man tidigare varit exponerad för influensavirus, eller vaccination, ger TIV bättre skyddseffekt, än om man tidigare inte exponerats för influensa.

Någon specifik dosering för riskgrupper, t.ex. immunsupprimerade finns inte i godkänd produktinformation.

Det finns också ett inaktiverat säsongsinfluensavaccin som är avsett för intradermal administration, IDFlu. Det finns i två doseringar, 9 µg och 15 µg (17).

Dosering

Vuxna 18–59 år: en dos bestående av 0,1 ml, 9µg HA per stam som ges intradermalt.

Vuxna från 60 år: en dos bestående av 0,1 ml, 15µg HA per stam som ges intradermalt.

Effekt och säkerhet av detta vaccin har inte studerats i barn.

Cellodlade TIV

Det finns idag ett godkänt cellbaserat TIV (Optaflu), som är godkänt för vaccination av vuxna (18). Data för barn saknas för detta vaccin.

Dosering

Vuxna: en dos om 0,5 ml. En dos innehåller 15µg HA från varje virusstam.

Doseringen baseras på en studie av skyddseffekt bland vuxna 18–49 år. Skyddseffekten mot odlingsbekräftad influensa orsakad av antigenmatchade stammar var 83,8 procent, och mot all odlingsbekräftad influensa var

skyddseffekten 69,5 procent. Skyddseffekten är inte studerad bland äldre, men immunogenicitetsdata finns (tabell 7).

Influensavaccin med adjuvans

Det finns idag ett godkänt adjuvanterat säsongsinfluensavaccin, Fluad. Det innehåller 15µg HA MF59, som är ett skvalenbaserat adjuvans (19). Fluad är endast avsett för personer över 65 år, speciellt för personer som löper ökad risk för influensarelaterade komplikationer (t.ex. de som lider av kroniska sjukdomar inklusive diabetes, hjärt- och kärlsjukdomar och sjukdomar i luftvägarna).

Dosering

En engångsdos på 0,5 ml ges intramuskulärt i deltoideusmuskeln. Eftersom vaccinet innehåller adjuvans, bör injektionen ges med en 25 mm-nål.

Tabell 7. Serokonversions/signifikant titerstegring efter cellodlade TIV

Serokonversions/signifikant ökningsfrekvens			
	A/H1N1	A/H3N2	B
Vuxna 18–60 år (n=650)	63 % (59; 67)	58 % (54; 62)	78 % (75; 81)
Äldre (>60 år) (n=672)	48 % (44; 52)	65 % (61; 68)	76 % (72; 79)
GMT* efter vaccination			
	A/H1N1	A/H3N2	B
Vuxna 18–60 år (n=650)	7.6 (6.9–8.5)	4.9 (4.4–5.3)	10 (9.1–11)
Äldre (>60 år) (n=672)	4.6 (4.2–5.1)	5.9 (5.4–6.5)	9.6 (8.8–11)

*Geometrisk medeltiter

Levande attenuerade vaccin

Det finns idag ett levande attenuerat influensavaccin godkänt i Europa, Fluenz tetra (20). Fluenz tetra innehåller fyra virusstammar, A/H1N1, A/H3N2 och två B-stammar (Yamagata- och Victorialinjer). Endast Fluenz tetra marknadsförs idag, varför nedanstående beskrivning gäller Fluenz tetra. Ett motsvarande trevalent vaccin har marknadsförts i USA sedan 2003, och godkändes i EU 2011, men är nu avregistrerat.

Dosering

Fluenz administreras som nässpray. Barn och ungdomar från 24 månaders ålder till 18 år: 0,2 ml (administrering: 0,1 ml per näsborre). Varje dos innehåller 107,0±0,5 FFU av respektive stam.

Barn som inte tidigare har vaccinerats mot säsongsinfluensa ska ges en andra dos efter ett intervall på minst fyra veckor.

I Storbritannien har man före införandet av allmän influensavaccinering för barn tillfrågat Joint Committee on Vaccination and Immunization (JVCI) angående det antal influensavaccindoser som skulle anses krävas i det nationella vaccinationsprogrammet. Den samlade bedömningen blev att man förespråkar en dos istället för annars rekommenderade två doser. Detta gjordes delvis mot bakgrund av målsättningen med populationseffekt (minska smittspridning) och att skillnaden i VE på individnivå vägdes mot ett mycket omfattande och kostsamt vaccinationsprogram. Man lutade sig mot den genomgång som visar att en dos LAIV ger ett skydd på 60 procent mot 77 procent efter två doser (11) och i en annan översikt 73 procent med en dos och 93 procent för två doser (10). Den senare dock med förbehållet att endast en studie representerar tvådosalternativet. Förutom ekonomiska aspekter finns det också klara logistiska nackdelar med att luta sig mot ett tvådosförfarande för säsongsvaccination eftersom det kan vara svårt att hinna med två doser med minst fyra veckors mellanrum innan influensasäsongen är igång.

Fluenz tetra är inte godkänt för vuxna över 18 år, då effekten inte har visats vara bättre eller jämförbar med inaktiverade influensavacciner. En tänkbar mekanism för en lägre skyddseffekt hos vuxna kan vara att de flesta vuxna har tidigare exponering för influensavirus eller influensavaccination, och därmed en korsreagerande immunitet. Detta kan innebära att vaccinstammen inte kan etablera sig i övre luftvägarna, och därmed inte heller ge upphov till immunitet.

Sammanfattning

Godkänd dosering för avdödade säsongsinfluensavacciner (alla idag tillgängliga varianter) för vuxna och barn över 3 år är en dos, 0,5 ml innehållande 15µg HA från respektive stam.

För barn 6–36 månader kan man ge 0,25 eller 0,5 ml. Barn under 9 år som tidigare inte vaccinerats mot influensa bör ges två doser inom fyra veckor.

Det levande attenuerade influensavaccinet ges till barn och ungdomar 24 månader–18 år: 0,2 ml (administrering: 0,1 ml per näsborre). Varje dos innehåller $10^{7,0\pm 0,5}$ FFU av respektive stam.

Referenser

1. Jefferson, T, Rivetti, A, Di Pietrantonj, C, Demicheli, V, Ferroni, E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 8:Cd004879.
2. Allison, MA, Daley, MF, Crane, LA, Barrow, J, Beaty, BL, Allred, N, et al. Influenza vaccine effectiveness in healthy 6- to 21-month-old children during the 2003-2004 season. The Journal of pediatrics. 2006; 149(6):755-62.
3. Bracco Neto, H, Farhat, CK, Tregnaghi, MW, Madhi, SA, Razmpour, A, Palladino, G, et al. Efficacy and safety of 1 and 2 doses of live attenuated influenza vaccine in vaccine-naive children. The Pediatric infectious disease journal. 2009; 28(5):365-71.

4. Belsche, RB. Influenza vaccine Live. In: Plotkin S, editor. Vaccines. 5th ed. p. 291-309.
5. Gross, PA. Reactogenicity and immunogenicity of bivalent influenza vaccine in one- and two-dose trials in children: A summary. *Journal of infectious diseases*; 1977. p. S616-s25.
6. Van Hoecke, C, Raue, W, Kunzel, W, Engelmann, H. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in 3- to 6-year-old children with a two dose immunisation schedule. *European journal of pediatrics*. 1996; 155(4):346-7.
7. Shuler, CM, Iwamoto, M, Bridges, CB, Marin, M, Neeman, R, Gargiullo, P, et al. Vaccine effectiveness against medically attended, laboratory-confirmed influenza among children aged 6 to 59 months, 2003-2004. *Pediatrics*. 2007; 119(3):e587-95.
8. Ritzwoller, DP, Bridges, CB, Shetterly, S, Yamasaki, K, Kolczak, M, France, EK. Effectiveness of the 2003-2004 influenza vaccine among children 6 months to 8 years of age, with 1 vs 2 doses. *Pediatrics*. 2005; 116(1):153-9.
9. Neuzil, KM, Jackson, LA, Nelson, J, Klimov, A, Cox, N, Bridges, CB, et al. Immunogenicity and reactogenicity of 1 versus 2 doses of trivalent inactivated influenza vaccine in vaccine-naive 5-8-year-old children. *The Journal of infectious diseases*. 2006; 194(8):1032-9.
10. Jefferson, T, Smith, S, Demicheli, V, Harnden, A, Rivetti, A, Di Pietrantonj, C. Assessment of the efficacy and effectiveness of influenza vaccines in healthy children: systematic review. *Lancet*. 2005; 365(9461):773-80.
11. Rhorer, J, Ambrose, CS, Dickinson, S, Hamilton, H, Oleka, NA, Malinoski, FJ, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children: A meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Vaccine*. 2009; 27(7):1101-10.
12. Kelly, HA, Skowronski, DM, De Serres, G, Effler, PV. Adverse events associated with 2010 CSL and other inactivated influenza vaccines. *The Medical journal of Australia*. 2011; 195(6):318-20.
13. Langley, JM, Vanderkooi, OG, Garfield, HA, Hebert, J, Chandrasekaran, V, Jain, VK, et al. Immunogenicity and safety of 2 dose levels of a thimerosal-free trivalent seasonal influenza vaccine in children aged 6-35 months: A randomized, controlled trial. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*; 2012. p. 55-63.
14. Halasa, NBGMA. Safety and Immunogenicity of Full-Dose Trivalent Inactivated Influenza Vaccine (TIV) Compared With Half-Dose TIV Administered to Children 6 Through 35 Months of Age. *J Ped Infect Dis*. 2014.
15. Gross, PA, Ennis, FA, Noble, GR, Gaerlan, PF, Davis, WJ, Denning, CE. Influenza vaccine in unprimed children: improved immunogenicity with few reactions following one high dose of split-product vaccine. *Journal of pediatrics*; 1980. p. 56-60.
16. Black, S, Nicolay, U, Vesikari, T, Knuf, M, Del Giudice, G, Della Cioppa, G, et al. Hemagglutination inhibition antibody titers as a correlate of protection for inactivated influenza vaccines in children. *The Pediatric infectious disease journal*. 2011; 30(12):1081-5.
17. IDflu, Summary of Product Characteristics (SPC). [cited 2015-05-21]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/sv_SE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000966/WC500031442.pdf
18. Optaflu, Summary of Product Characteristics (SPC). [cited 2015-01-21]; Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000758/human_med_000952.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
19. Fluad, Summary of Product Characteristics (SPC). [cited 2015-05-21]; Available from: http://www.lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=20000908000182&type=product#/?&_suid=142133287964407197716765045872
20. Fluenz Tetra, Summary of Product Characteristics (SPC). [cited 2015-01-21]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf

21. Fluenz, Summary of Product Characteristics (SPC). [cited 2015-01-21]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf

Vaccinets säkerhet

Denna sammanfattning av säkerhetsaspekter på influensavacciner baseras framför allt på produktinformation för de olika influensavaccinerna, samt European Public Assessment Reports (EPAR), för nyligen godkända vacciner (1-6). Säkerhetsinformationen i produktinformationen baseras på kliniska studier som genomförs före godkännande och efter godkännande, spontanrapporterade biverkningar, samt information från t.ex. litteratur. All säkerhetsinformation går regelbundet igenom inom ramen för s.k. periodiska säkerhetsuppdateringar. Dessa är mest frekventa för nya produkter, och intervallen förlängs med tiden, då kunskapen om produktens säkerhetsprofil ökar. Eventuella biverkningssignaler bedöms också fortlöpande av läkemedelsmyndigheterna inom EU. Fördjupad information återfinns också för de produkter som godkänts på senare år gemensamt för hela EU (s.k. centralt godkännande), i EPAR som beskriver det underlag som ligger till grund för godkännande, eller för väsentliga ändringar i godkännandet.

Inaktiverade säsongsvacciner

Biverkningsinformationen från de flesta inaktiverade säsongsinfluensavacciner rapporteras i kliniska studier (Tabell 8).

Tabell 8. Rapporterade biverkningar av inaktiverade säsongvaccin i kliniska studier

Organsystem	Mycket vanlig (≥1/10)	Vanlig (≥1/100, <1/10)	Mindre vanlig (≥1/1 000, <1/100)
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk*	
Hud och subkutan vävnad		Svettningar*	
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Myalgi, artralgi*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber, sjukdomskänsla, frossa, trötthet Lokala reaktioner: rodnad, svullnad, smärta, ekkymos, förhårdnader*	

*Dessa reaktioner försvinner vanligtvis inom 1-2 dagar utan behandling.

Alla produktinformationer innehåller inte specifik information för barn, men t.ex. Fluarix har denna information. I tre kliniska studier gavs Fluarix till friska barn i åldern 6 månader till 17 år (fler än 3 500 barn) (Tabell 9).

Tabell 9. Rapporterade biverkningar för Fluarix

Organsystem	Mycket vanlig ≥1/10	Vanlig ≥1/100, <1/10	Mindre vanlig ≥1/1000, <1/100
Metabolism och nutrition	Aptitlöshet ²		
Psykiska störningar	Irritabilitet ²		
Centrala och perifera nervsystemet	Dåsighet ² , huvudvärk ³		
Magtarmkanalen		Gastrointestinala symtom ³	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Ledvärk ³ , muskelvärk ³		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber ² , trötthet ³ , Lokala reaktioner: rodnad ¹ , svullnad ¹ , smärta ¹	Feber ³ , frossa ³	

¹rapporterat hos barn i åldern 6 månader till 17 år

²rapporterat hos barn i åldern 6 månader till <6 år

³rapporterat hos barn i åldern 6 år till 17 år

Sammanfattningsvis är de vanligaste biverkningarna milda och övergående, både bland barn och vuxna.

Ovanliga biverkningar, som inte kan upptäckas i kliniska studier eftersom de förekommer för sällan har rapporterats in efter godkännandet och någon säker frekvens kan inte anges för dessa. Tidssamband kan visas men det går inte att uttala sig om orsakssamband för dessa reaktioner, mer än att ett samband inte kan uteslutas.

- *Blodet och lymfsystemet*
Övergående trombocytopeni, övergående lymfadenopati
- *Immunsystemet*
Allergiska reaktioner (symtom inkluderar konjunktivit), som i sällsynta fall kan leda till chock, angioödem
- *Centrala och perifera nervsystemet*
Neuralgi, parestesi, febrila kramper, neurologiska störningar såsom encefalomyelit, neurit och Guillain-Barrés syndrom
- *Blodkärl*
Vaskulit i mycket sällsynta fall i samband med övergående njurpåverkan
- *Hud och subkutan vävnad*
Allmänna hudreaktioner inkluderande pruritus, urtikaria eller ospecifika hudutslag.

Guillain Barré syndrom (GBS) har beskrivits som en säkerhetsrisk med influensavacciner sedan en ökad risk beskrevs för ett svininfluensavaccin som användes 1976 i USA (7). Ett flertal kontrollerade studier har visat på ingen eller

mycket liten riskökning för GBS efter vaccination med inaktiverade säsongsinfluensavacciner (8-12). I en systematisk översikt av säsongsinfluensavaccination bland vuxna uppskattades att GBS inträffade med en frekvens av 1,6 fall per million influensavaccindoser (13).

För alla vacciner gäller att känd överkänslighet mot de aktiva substanserna, något av hjälpämnen eller något ämne som kan förekomma i restmängder innebär kontraindikation. För äggodlade vacciner är äggallergi ett sådant exempel, och i förekommande fall kan cellodlat vaccin användas istället.

Ovanstående text gäller i första hand äggodlade influensavacciner, men biverkningsbilden för cellodlat inaktiverat influensavaccin (Optaflu) skiljer sig inte på något relevant sätt. Mer detaljerad information återfinns i produktinformationen och EPAR för Optaflu (6).

Levande attenuerat influensavaccin (Fluenz tetra)

Se tidigare kapitel om antal doser som bedöms krävas för att uppnå önskad effekt, för beskrivning av produkten. Säkerheten för Fluenz tetra (2) baseras dels på kliniska studier av Fluenz tetra, men även kliniska studier av Fluenz (trevalent) samt omfattande användning efter godkännande av Fluenz, och i viss mån Fluenz tetra (Tabell 10).

Tabell. 10 Rapporterade biverkningar av levande attenuerat influensavaccin i kliniska studier

Organsystem	Mycket vanlig ≥1/10	Vanlig ≥1/100, <1/10	Mindre vanlig ≥1/1000, <1/100
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner ansiktsödem, urtikaria och mycket sällsynta anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition			Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk		
Andningsvägar, bröstcorg och mediastinum	Nästäppa/rinnsnuva		Näsblod
Hud och subkutan vävnad	Ledvärk ³ , muskelvärk ³		Hudutslag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Illamående	Feber	
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Myalgi	

Mycket sällsynta rapporter om Guillain-Barrés syndrom och förvärrade symtom på Leighs syndrom (mitokondriell encefalomyopati) har också inkommit efter det att Fluenz släppts på marknaden.

Fluenz ska av säkerhetsskäl inte användas av spädbarn och småbarn under 24 månader på grund av en ökad frekvens av sjukhusinläggningar och väsende andning i denna population (1).

Barn och ungdomar med klinisk immunbrist beroende på sjukdomar som leukemi, lymfom, symtomatisk hiv, cellulära immundefekter eller som får immunsupprimerande behandling, ska inte vaccineras med Fluenz tetra. Däremot är vaccinet ej kontraindicerat för personer med asymtomatisk hivinfektion eller till dem som får låg dos lokala/inhalerade kortikosterioder eller kortikosteroider som ersättningsbehandling. I fall där kontakt med kraftigt immunsupprimerade barn ej kan undvikas måste man överväga den eventuella smittrisen hos influensavaccinet mot risken att infekteras av eller smitta vidare med vildtypinfluensa.

Adjuvanterat säsongsinfluensavaccin

Fluad är det enda idag godkända adjuvanterade säsongsinfluensavaccinet, se beskrivning under tidigare kapitel om antal doser som bedöms krävas för att uppnå önskad effekt. Biverkningar har observerats under kliniska prövningar (tabell 11).

Tabell 11. Rapporterade biverkningar för adjuvanterade influensavaccin i kliniska studier

Organsystem	Mycket vanlig ≥1/10	Vanlig ≥1/100, <1/10	Mindre vanlig ≥1/1000, <1/100
Hud och subkutan vävnad		svettning*	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk*	
Magtarmkanalen		Gastrointestinala symtom ³	
Muskuloskeletal systemet och bindväv		myalgi, artralgi*	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Feber ² , trötthet ³ , Lokala reaktioner (rodnad, svullnad, smärta vid injektionsstället, ekkymos, induration)*	

*Dessa reaktioner försvinner vanligen inom 1-2 dagar utan behandling.

Biverkningar rapporterade från uppföljning efter marknadsgodkännande

I samband med uppföljning efter marknadsgodkännande har följande biverkningar, vid sidan av de reaktioner som också observerats under de kliniska prövningarna, rapporterats:

- *Blodet och lymfsystemet*
Trombocytopeni (några mycket sällsynta fall var allvarliga med trombocytvärden lägre än 5 000 per mm³), lymfadenopati
- *Immunsystemet*
Allergiska reaktioner, i sällsynta fall med chock som följd, angioödem.
- *Centrala och perifera nervsystemet*
Neuralgi, parestesi, konvulsioner
Neurologiska störningar, som t.ex. encefalomyelit, neurit och Guillain-Barrés syndrom.
- *Blodkärl*
Vaskulit med övergående njurengagemang och exudativ erythema multiforme.
- *Hud och subkutan vävnad*
Allmänna hudirritationer, bl.a. klåda, urtikaria eller ospecifika utslag.
- *Muskuloskeletal systemet och bindväv*
Smärta i extremiteten, muskelsvaghet
- *Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället*
Asteni, influensaliknande sjukdom (ILI), cellulitliknande reaktion på injektionsstället (vissa fall av svullnad, smärta och rodnad som breder ut sig mer än 10 cm och varar över en vecka), kraftig svullnad i den injicerade extremiteten som varar över en vecka.

Narkolepsi

Utöver ovanstående säkerhetsbeskrivning kan det vara av intresse att beskriva kunskapsläget vad gäller narkolepsi. Narkolepsi rapporterades som en biverkan bland barn och ungdomar efter vaccination med Pandemrix, ett pandemivaccin innehållande adjuvans, som användes bl.a. i Sverige under influensapandemin 2009–2010. En studie genomfördes av Läke-medelsverket i samarbete med Karolinska Institutet och sju landsting/regioner i Sverige och visade en trefaldigt ökad risk för narkolepsi hos barn och ungdomar (20 år och yngre). Riskökningen motsvarar ca fyra extra narkolepsifall per 100 000 vaccinerade individer och år för den aktuella studieperioden. Även hos unga vuxna (21–30 år) sågs en ökad risk för narkolepsi efter vaccination med Pandemrix. Riskökningen avtar successivt med stigande ålder och det är inte möjligt att närmare precisera en ålder då det inte finns en ökad risk. Hos unga vuxna (21–30 år) sågs en tvåfaldigt ökad risk för narkolepsi medan riskökningen i åldersgruppen 31–40 år inte är säkerställd. Ingen riskökning noterades för individer över 40 år (14). Den mekanism som ligger bakom ett samband är ännu okänd, men forskning pågår.

Någon signal eller bekräftad riskökning för narkolepsi efter säsongsinfluensavaccination har inte upptäckts (14).

Säkerhet i vissa populationer

Gravida kvinnor

I en översikt av säkerheten för influensavaccination under graviditet, drogs slutsatsen att trivalenta inaktiverade säsongsvacciner kan ges under hela graviditeten utan ökad risk för vare sig mor eller barn (15). Sedan några år tillbaka rekommenderas av Socialstyrelsen att influensavaccination erbjuds till gravida kvinnor (andra och tredje trimestern), och där finns en grundlig genomgång av existerande säkerhetsdata (16).

Hivinfektion

I en systematisk översikt av influensavaccination av hivinfekterade individer identifierades en randomiserad kontrollerad studie med säkerhetsdata bland hivinfekterade vuxna och en bland hivinfekterade barn. Ingentenda av studierna visade någon säkerhetsproblematik för hivinfekterade (17).

Immunsupprimerade

Det finns ett antal studier på influensavaccination av organtransplanterade individer (se tidigare kapitel om vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsbördan). En viktig och specifik säkerhetsaspekt för denna patientgrupp är befarad avstöttningsreaktion. Under pandemin 2009, rapporterades initialt några fall av organrejektion, men i båda fallen var immunsuppressionen inadekvat. Därför gavs då en rekommendation att organtransplanterade patienter ska vara adekvat immunsupprimerade inför vaccinationen. Observera att detta gällde Pandemrix, som var ett adjuvanterat vaccin, och risken med icke-adjuvanterade vacciner är sannolikt lägre. Vad gäller andra immunsupprimerade patientkategorier, se även tidigare kapitel om vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsbördan.

Cancer

I en systematisk genomgång av influensavaccination bland vuxna immunsupprimerade cancerpatienter identifierades fyra studier. Inga oväntade biverkningar rapporterades i dessa studier (18).

Referenser

1. Fluenz, Summary of Product Characteristics (SPC). Hämtad 2015-01-21 från: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf
2. Fluenz Tetra, Summary of Product Characteristics (SPC). Hämtad 2015-01-21 från: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf
3. Fluad, Summary of Product Characteristics (SPC). Hämtad 2015-05-21 från: http://www.lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=20000908000182&type=product#/?&_suid=142133287964407197716765045872

4. Inluvac, Summary of Product Characteristics (SPC). Hämtad från:
[http://www.lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19980320000189&type=p
roduct#/?&_suid=1421316004408011581690797893707](http://www.lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19980320000189&type=p
roduct#/?&_suid=1421316004408011581690797893707)
5. Fluarix, Summary of Product Characteristics (SPC). Hämtad 2015-01-21 från:
[http://www.lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19980429000080&type=p
roduct#/?&_suid=142131544885905204071924206474](http://www.lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=19980429000080&type=p
roduct#/?&_suid=142131544885905204071924206474)
6. Optaflu, Summary of Product Characteristics (SPC). Hämtad 2015-01-21 från:
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000758/hu
man_med_000952.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000758/hu
man_med_000952.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)
7. Langmuir, AD. Guillain-Barre syndrome: the swine influenza virus vaccine incident in the United States of America, 1976-77: preliminary communication. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 1979; 72(9):660-9.
8. Lasky, T, Terracciano, GJ, Magder, L, Koski, CL, Ballesteros, M, Nash, D, et al. The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *N Engl J Med.* 1998; 339(25):1797-802.
9. Juurlink, DN, Stukel, TA, Kwong, J, Kopp, A, McGeer, A, Upshur, RE, et al. Guillain-Barre syndrome after influenza vaccination in adults: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2006; 166(20):2217-21.
10. Kaplan, JE, Katona, P, Hurwitz, ES, Schonberger, LB. Guillain-Barre syndrome in the United States, 1979-1980 and 1980-1981. Lack of an association with influenza vaccination. *JAMA.* 1982; 248(6):698-700.
11. Hughes, RA, Charlton, J, Latinovic, R, Gulliford, MC. No association between immunization and Guillain-Barre syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med.* 2006; 166(12):1301-4.
12. Stratton K, AD, Wizemann T, McCormick MC. *Immunization Safety Review: Influenza Vaccines and Neurological Complications: Washington, D. C.; 2004.*
13. Jefferson, T, Jones, M, Doshi, P, Del Mar, C, Dooley, L, Foxlee, R. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; (2):CD001265.
14. Läkemedelsverket. Registerstudie bekräftar ökad risk för narkolepsi efter vaccination med Pandemrix hos barn och ungdomar och visar även en riskökning hos unga vuxn. Hämtad 2015-01-21 från: <http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2011/Ingen-okad-risk-for-narkolepsi-noterad-efter-vaccination-mot-sasongsinfluensa-2010-2011/>
15. Wood, NJ, Blyth, CC, Willis, GA, Richmond, P, Gold, MS, Buttery, JP, et al. The safety of seasonal influenza vaccines in Australian children in 2013. *Med J Aust.* 2014; 201(10):596-600.
16. Socialstyrelsen. Vaccination av gravida mot influensa; 2013/ 2013-10-8.
17. Michiels, B, Govaerts, F, Remmen, R, Vermeire, E, Coenen, S. A systematic review of the evidence on the effectiveness and risks of inactivated influenza vaccines in different target groups. *Vaccine.* 2011; 29(49):9159-70.
18. Tamma, PD, Ault, KA, del Rio, C, Steinhoff, MC, Halsey, NA, Omer, SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 201(6):547-52.

Vaccinets lämplighet att kombinera med övriga vacciner i de nationella vaccinationsprogrammen

Övriga aktuella vacciner

Barnvaccinationsprogrammet

Influensavaccin är inte aktuellt att ge tillsammans med de vacciner som ges vid 3 och 5 månaders ålder i barnvaccinationsprogrammet, eftersom det inte finns något influensavaccin som är godkänt för att ges till barn under 6 månaders ålder.

Influensavaccination ges i Sverige alltid på hösten/vintern, innan influensasäsongen startar, vilket också gör att det inte systematiskt kommer att kunna ges tillsammans med andra vaccinationerna inom det nationella barnvaccinationsprogrammet. Om det av praktiska skäl är lämpligt att vaccinera barn mot influensa är följande vaccinationer tänkbara att ge samtidigt som influensavaccin:

- Boosterdos mot difteri, stelkramp, kikhosta, polio, Hib.
 - Samtidig administration med influensa har inte studerats för Boostrix, Boostrix polio, Tetravac eller Pentavac.
- Pneumokockvaccination (t.ex. 23-valent PS-vaccin till individer med förhöjd risk över 2 år, eller booster med konjugatvaccin).
 - Samtidig administration med influensa har inte studerats för Synflorix eller Prevenar 13. Enligt produktresumén för Pneumovax kan det ges tillsammans med influensavaccin.
- MPR (mässling, påssjuka, röda hund)
 - Samtidig administration med influensavaccin har inte studerats.
- HPV (Humant papillomvirusvaccin)
 - Samtidig administration med influensavaccin har inte studerats för Gardasil eller Cervarix.
- Hepatit B
 - Samtidig administration med influensavaccin har inte studerats.
- Tuberkulos
 - Ingen information om samtidig vaccination.

Trivalenta inaktiverade säsongsinfluensavacciner

Generellt gäller att dessa influensavacciner kan ges tillsammans med andra vacciner i enlighet med godkänd produktresumé (1, 2). Immunisering bör utföras i separata extremiteter. Observera att biverkningarna kan intensifieras.

Levande attenuerat vaccin (Fluenz Tetra)

Samtidig administrering av trivalent Fluenz och levande, försvagade vacciner: mässling, påssjuka, röda hund (rubella), vattkoppor och oralt administrerat poliovirus har studerats. Inga kliniskt relevanta förändringar i immunsvaret för mässling, påssjuka, vattkoppor, oralt administrerat poliovirus eller Fluenz (1) har observerats. En studie har visat att immunsvaret för rubellavaccin dock förändrades signifikant och hos de barn som fått LAIV plus rubellavaccin, uppnådde 78 procent en rubellatiter på 15 IU/ml mot 84 procent i placebogruppen. Vid re-analys av data där gränsen för förmodad skyddande immunitet för rubella sattes till 10 IU/ml sågs ingen signifikant försämring (3). Denna förändring medför sannolikt ingen klinisk relevans då tvådos-immuniseringsschemat gäller för röda hund-vaccin. Observationen med trivalent Fluenz är relevant för användningen av Fluenz Tetra eftersom Fluenz Tetra (vaccin mot influensa, levande, försvagat, nasalt) är identiskt med Fluenz med den enda skillnaden att en fjärde stam (en andra B-stam) har lagts till i Fluenz Tetra. Samtidig administrering av Fluenz Tetra med inaktiverade vacciner har inte studerats.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis kan influensavacciner ges samtidigt med andra vacciner som kan vara aktuella för vaccinationsprogrammen, även om specifika data inte alltid finns tillgängliga.

Referenser

1. Fluenz, Summary of Product Characteristics (SPC). [cited 2015-01-21]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf
2. Fluenz Tetra, Summary of Product Characteristics (SPC). [cited 2015-01-21]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002617/WC500158412.pdf
3. Lum, LC, Borja-Tabora, CF, Breiman, RF, Vesikari, T, Sablan, BP, Chay, OM, et al. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. *Vaccine*. 2010; 28(6):1566-74.

Vaccinationens påverkan på verksamhet i landsting, kommuner och privata vårdgivare

Kapitlet avser att ge en överblick över rutiner som idag är etablerade för att erbjuda personer i riskgrupper influensavaccination, samt ge en grund för en bedömning av vad ett införande i nationella vaccinationsprogrammet skulle kunna innebära för verksamheten i landsting, kommuner och privata vårdgivare.

Utgångsläge

Influensavaccination erbjuds redan idag till riskgrupper i samtliga landsting. I många landsting är det kostnadsfritt och i andra får patienterna själva betala en del av kostnaden. Enligt en sammanställning gjord av Folkhälsomyndigheten baserad på information från landstingen, erbjöd under säsongen 2014/2015 16 av 21 landsting gratis vaccination för äldre och 15 av 21 gratis vaccination för medicinska riskgrupper. Kostnaden för de riskgrupper och äldre som fick betala för vaccination varierade mellan 60 och 100 kr. För att försöka få en tydligare bild skickades en kort enkät till landstingens smittskyddsläkare med frågor om vaccinationstäckning, vilka verksamheter som informerar respektive vaccinerar, kostnad och kostnadsfrihet, samt om Fluenz (LAIV) används till riskgrupper bland barn. Samtliga 21 landsting svarade, dock med stora variationer i textomfattning och hur frågorna uppfattades, varför resultatet ska tolkas med stor försiktighet.

Vaccinationstäckning och användning av Fluenz

Med idag tillgänglig statistik är det svårt att svara på frågan om hur stor andel av riskgrupperna som vaccineras. Det finns ungefärliga data för äldre över 65 år, men dåliga eller inga data vad gäller övriga riskgrupper då nämnardata och ibland även täljardata saknas.

Denna svårighet syns också i svaren från smittskyddsläkarna. Nästan alla har angivit en procentsats för vaccinationstäckning hos äldre över 65 år (32–56 procent), men flera har indikerat osäkerheter kring siffran. Vad gäller övriga riskgrupper anger ett fåtal svarande ett antal inom (någon av) riskgrupperna, men ingen anger nämnardata.

Motsvarande siffror från Folkhälsomyndighetens arbetsmaterial rörande 18 av 21 landsting indikerar en vaccinationstäckning för äldre mellan 27 och 56 procent för influensasäsongen 2013/2014. Det finns en skillnad mellan landsting som tar betalt och de som inte gör det, där de landsting som erbjuder gratis vaccination har högre täckning (46,7 % mot 38,6 %) men skillnaden uppnår bara precis statistisk signifikans. Notabelt är också att det landsting som har högst vaccinationstäckning (Halland) tar betalt för vaccinationen, vilket talar för att andra faktorer också har betydelse för vaccinationstäckningen. Tillgänglighet och information spelar

sannolikt in; andra tänkbara faktorer är t.ex. befolkningstäthet (större avstånd eller tröskel att ta sig till vaccinerande enhet i glesbygd) och invandrartäthet (språkbarriär och eventuellt annan kulturell syn på vaccination).

I enkätsvaren från smittskyddsläkarna framgår att det i 18 av 21 landsting används Fluenz i någon mån till barn i riskgrupper. Två smittskyddsläkare har svarat att de inte vet, och i ett landsting användes Fluenz inte alls säsongen 2013/2014. I flera av svaren framgår på olika sätt att man bedömer användningen som låg. Tre landsting har angivit antal givna doser 2013/2014 (81–200 st.). I skrivningen av flera svar framgår att man förväntar sig en högre användning av Fluenz säsongen 2014/2015.

Vilka står för information och vaccination?

På frågan om vem som står för information till riskgrupperna och vem som utför själva vaccinationen finns en del oklarheter i svaren. Några respondenter har t.ex. nämnt aktörer utan att klargöra om de står för information eller vaccination eller båda. Andra har beskrivit *vad* som görs, snarare än vem eller vilka.

Smittskyddsenheterna framstår som den främsta aktören vad gäller att informera om vaccination; vårdcentraler och mödravårdscentraler bidrar också. Flera smittskyddsläkare nämner att affischer, reklam i lokalpress, TV och andra media, samt i några fall brev till riskgrupper används för att sprida information.

Vårdcentraler/primärvård förefaller vara den främsta aktören vad gäller utförande av vaccination, specialistmottagningar och i viss mån även vaccinationsmottagningar uppges också bidra.

Kostnad för vaccination

I enkäten till smittskyddsläkarna framgår att de flesta (15 av 21) landsting erbjuder gratis vaccination till riskgrupper. Fem landsting tar en reducerad avgift (60–100 kr), och ett landsting vaccinerar äldre över 65 år gratis och låter vaccinationen ingå i högkostnadsskyddet för övriga (vilket enligt vederbörande smittskyddsläkare i de flesta fall innebär kostnadsfrihet även för dem).

Olikheter och likheter mellan landstingen

Det finns olikheter mellan landstingen i hur vaccination av riskgrupper mot influensa utförs, av vem, och vad det kostar för patienten. Många likheter finns dock också – smittskyddsenheterna verkar generellt ha en viktig roll i informationsarbetet och primärvården en nyckelroll i utförandet av vaccinationen.

Det är viktigt att notera att endast 6 av 21 landsting tar betalt i någon form för vaccination av riskgrupper, och att alla som tar betalt redan gör det i reducerad omfattning. Detta torde tala för att ett införande i nationella vaccinationsprogrammet inte innebär någon större förändring vad gäller arbetsbelastningen för vårdgivarna, åtminstone inte någon kostnadsdriven sådan.

Påverkan på verksamheten vid ett införande i särskilt vaccinationsprogram

De verksamheter som huvudsakligen skulle påverkas om riskgruppsvaccination mot influensa skulle införas i det nationella särskilda vaccinationsprogrammet är primärvården/vårdcentraler och i viss mån mödravårdscentraler och specialistmottagningar, eftersom det är där som vaccinationerna i huvudsak ges. Det är rimligt att anta att påverkan framför allt skulle ske i de landsting där vaccination idag delvis betalas av patienten. Influensavaccination är unik i och med att de vaccin som finns tillgängliga idag behöver ges varje influensasäsong och att de därför ger en årlig påverkan vad gäller samtliga personer i vaccinationsprogrammet. Vidare är det en utmaning att vaccinera hela gruppen under en kort tid före influensasäsongen, samt att anpassa vaccinstarten så att alla hinner vaccineras utan att det går för lång tid mellan vaccination och influensaepidemin så att vaccineffekten hinner avta. Enligt lag (2012:453) om register över nationella vaccinationsprogram innebär också ett införande i det nationella särskilda vaccinationsprogrammet att vaccinationerna måste registreras i ett nationellt register som Folkhälsomyndigheten ansvarar för.

Påverkan på vaccinationstäckning av kostnadsfri influensavaccination

I en studie från Jönköpings län av en vaccinationskampanj 2002–2004 noterades att under en fyraårsperiod runt tiden för kampanjen ökade vaccinationstäckningen för äldre över 65 år från 45 till 70 procent (1). Förutom kostnadsfri vaccination innehöll dock kampanjen många andra komponenter såsom ett multiprofessionellt team av läkare och sjuksköterskor som ambassadörer för vaccination, annonser i TV och tidningar, information och utbildning till vaccinerande vårdcentraler samt ett webbaserat verktyg som möjliggjorde registrering av vaccination men också ”tävling” mellan olika vårdcentraler, vilket författarna framhåller som en av framgångsfaktorerna. Det är därför svårt att avgöra hur mycket av den ökade vaccinationstäckningen som berodde på kostnadsfrihet. Det som talar emot kostnaden som en tung faktor är att vaccinationstäckningen i Jönköpings län ökade från 39 till 52 procent redan 1999–2001, alltså före det att kostnadsfri vaccination införts (1).

I en dansk studie som jämfört ingen extra information, brevinbjudan till vaccination på vårdcentralen samt inbjudan och kostnadsfrihet noterades signifikant stigande vaccinationstäckning i dessa tre grupper (25, 49 respektive 72 procent) (2). Detta talar för att kostnaden spelar en viss roll för vaccinationstäckning, men bekräftar också bilden av att information bidrar. Notabelt är också att populationen skiljer sig från svenska förhållanden inom att studiedeltagarna förutom att vara över 65 år också skulle tillhöra en medicinsk riskgrupp, s.k. ”medicinsk indikation”.

En amerikansk studie från 1994 undersökte skillnaden i vaccinationstäckning mellan en grupp som fick information och två som dessutom fick erbjudande om gratis vaccination, antingen via sjukhus eller via primärvård (3). Gruppen med

enbart information ökade sin vaccinationstäckning (41 till 54 procent), men båda grupperna som erbjöds gratis vaccination ökade täckningen signifikant mer än gruppen som bara erhöll information (sjukhus: 41 till 64 procent, primärvård: 41 till 69 procent).

I en studie från 1995 rörande influensavaccination i 18 höginkomstländer konstateras att länder där vaccinationen är subventionerad eller gratis tenderar att ha högre vaccinationstäckning än länder där patienterna själva i huvudsak betalar (4). Det är dock många andra faktorer som skiljer mellan de i studien ingående länderna som t.ex. vaccinationspolicy, befolkningsstruktur och kulturella faktorer, varför det är svårt att bedöma inverkan bara av kostnaden för vaccination.

Sammanfattningsvis finns ett visst stöd i litteraturen för att kostnadsfrihet ökar vaccinationstäckningen. Data kommer från ett fåtal äldre studier. Studierna talar för att också andra interventioner kan ha betydelse för att öka vaccinationstäckningen.

Påverkan varierar mellan landstingen

För de flesta landsting skulle själva kostnadsfriheten vid införande i nationellt vaccinationsprogram inte innebära någon skillnad mot hur situationen ser ut idag. Ett införande skulle jämna ut den lilla ojämlikhet som finns med tanke på kostnad i några landsting och kostnadsfrihet i andra – alla landsting skulle då erbjuda riskgrupperna kostnadsfri vaccination. Däremot finns ingen reglering vad gäller information och ansträngningar för att nå ut till riskgrupper, dvs. med stor sannolikhet skulle det fortsatt råda skillnader i vaccinationstäckning. Som tidigare diskuterats under denna aspekt visar både studier och andra data att det finns flera faktorer förutom kostnadsfrihet som är viktiga för att uppnå en god vaccinationstäckning, t.ex. tillgänglighet och information. Det är angeläget att ansträngningar för att förbättra dessa faktorer fortsätter oavsett ett eventuellt införande i nationella vaccinationsprogrammet.

Det är svårt att exakt beräkna arbetsbelastningen vid en ökad vaccinationstäckning – många i riskgrupperna vaccineras troligen i samband med ett besök de har bokat in av annan anledning. En registrering i nationellt register skulle kunna innebära både en ökad belastning och en arbetsbesparing. För en ökad belastning talar att många landsting idag inte för register och det skulle då bli en ny arbetsuppgift. För arbetsbesparing talar att en del landsting redan idag har varierande registreringar – om ett nationellt register införs skulle metoderna kunna standardiseras och förhoppningsvis effektiviseras.

Referenser

1. Malmvall, BE, Franzen, I, Abom, PE, Hugosson, MB. The rate of influenza immunization to people aged 65 years and older was increased from 45% to 70% by a primary health care-based multiprofessional approach. *Quality management in health care*. 2007; 16(1):51-9.
2. Nexoe, J, Kragstrup, J, Ronne, T. Impact of postal invitations and user fee on influenza vaccination rates among the elderly. A randomized controlled trial in general practice. *Scandinavian journal of primary health care*. 1997; 15(2):109-12.

3. Ives, DG, Lave, JR, Traven, ND, Kuller, LH. Impact of Medicare reimbursement on influenza vaccination rates in the elderly. *Preventive medicine*. 1994; 23(2):134-41.
4. Fedson, DS, Hannoun, C, Leese, J, Sprenger, MJ, Hampson, AW, Bro-Jorgensen, K, et al. Influenza vaccination in 18 developed countries, 1980-1992. *Vaccine*. 1995; 13(7):623-7.

Andra tillgängliga, förebyggande åtgärder eller behandlingar, som kan vidtas eller ges som alternativ till vaccination i ett nationellt vaccinationsprogram

Inledning

Influensa kan, förutom med hjälp av vaccination, potentiellt förebyggas/ behandlas med antivirala läkemedel, framför allt neuraminidashämmare, och icke-farmakologiska åtgärder. Icke-farmakologiska åtgärder inkluderar framför allt förbättrad handhygien och olika former av munskydd eller andningskydd. Det vetenskapliga underlaget för effekten av läkemedel och icke-farmakologiska åtgärder sammanfattas översiktligt i denna aspekt.

Läkemedelsbehandling

I en uppmärksam och noggrant genomförd Cochraneöversikt har Jefferson et al gått igenom originaldokumentation i form av randomiserade studier från tillverkarna av neuraminidashämmarna oseltamivir (Tamiflu®, Roche) och zanamivir (Relenza®, Glaxo Smith Kline), inklusive opublicerat material (1). (tabell 12) Författarnas slutsatser är att:

1. Båda läkemedlen ger en liten men signifikant förkortning av tiden till första lättnad av symtom (se tabell 12 och 13).
2. Använda som profylax reducerar båda läkemedlen risk för symtomatisk influensa (tabell 12 och 13), men inte för asymtomatisk influensa.
3. Det är osäkert om något av läkemedlen minskar risken för komplikationer såsom pneumoni, huvudsakligen p.g.a. bristande diagnostiska definitioner. Risken för självrapporterad, ej röntgenverifierad pneumoni minskade t.ex. med oseltamivirbehandling (RD (*risk difference*) 1,00 %; 95 % CI:0,22–1,49), men ingen signifikant riskminskning sågs i studier som använde mer noggranna diagnoskriterier.
4. Signifikanta biverkningsrisker finns för oseltamivir; se tabell 12 och dessutom sågs en dosresponseeffekt vad gäller psykiatriska biverkningar i två studier.

Författarna konstaterar vidare att tillgängliga data inte visar någon signifikant effekt av oseltamivir på risken för sjukhusvård (vuxna: RR 0,92, 95 % CI: 0,57–1,50, barn RR 1,92, 95 % CI: 0,70– 5,23). Några data angående risken för sjukhusvård fanns inte i studierna på zanamivir. (Tabell 13)

Tabell 12. Förkortning av tid till första symptomlindring vid behandling med oseltamivir enligt data från Jefferson (1).

	Utfallsmått	95 % CI
Förkortning av tid till första symptomlindring	tid	
vuxna	16,8 h	8,4–25,1 h
barn med astma	icke-signifikant	
övriga barn	29 h	12– 47 h
Riskminskning symptomatisk influensa, profylax	RD (risk difference)	
individer	3,05 %	1,83– 3,88 %
hushåll	13,6 %	9,52–15,47 %
Riskökning biverkningar	RD (risk difference)	
illamående (vuxna)	3,66 %	0,90–7,39 %
kräkningar (vuxna)	4,56 %	2,39–7,58 %
kräkningar (barn)	5,34 %	1,75–10,29 %

Tabell 13. Förkortning av tid till tillförsta symptomlindring vid behandling med zanamivir enligt data från Jefferson (1).

	Utfallsmått	95 % CI
Förkortning av tid till första symptomlindring	tid	
vuxna	14,4 h	9,36– 19,44 h
barn	icke-signifikant	
Riskminskning symptomatisk influensa, profylax	RD (risk difference)	
individer	1,98 %	0,98– 2,54 %
hushåll	14,84 %	12,18– 16,55 %

Risken för allvarliga influensakomplikationer (klassificerade som allvarliga eller som ledde till avslutande av studien) var inte signifikant minskad för behandling med oseltamivir (vuxna: RR 0,91, 95 % CI: 0,40–2,06, barn: RR 1,98, 95 % CI: 0,58–6,72) eller zanamivir (vuxna: RR 1.10, 95 % CI: 0,46– 2,63, risken för barn kunde inte bedömas p.g.a. för få händelser). Både angående oseltamivir och zanamivir förekom det för få dödsfall i studierna för att kunna uttala sig om en förändring av risken för död.

Nyligen publicerades ytterligare en metaanalys av oseltamivirs effekt hos vuxna (2) (tabell 14). Det studerade materialet är i stort identiskt med det som använts i Jeffersons översikt, men man har använt individuella patientdata i stället för studierapporter. I denna metaanalys ses en tydligare effekt av oseltamivir och liknande frekvens och typ av biverkningar (tabell 12). Man ser också effekt på antibiotikaförskrivning för luftvägsinfektion mer än 48 timmar efter behandlingsstart (RD -3,8 %, 95 % CI: -2,2–5,0 %) och inläggning på sjukhus oavsett orsak (RD -1,1 %, 95 % CI -1,4– -0,3 %). Dessa två utfallsmått är dock,

som författarna själva påpekar, indirekta och bör tolkas med försiktighet. Det är också värt att notera att studien är sponsrad av Roche, även om det skett via organisationen Multiparty Group for Advance on Science (MUGAS) och att det hävdas i artikeln att Roche inte haft något inflytande på studieupplägg eller tolkning.

Tabell 14. Förkortning av tid till symtomlindring vid behandling med oseltamivir enligt data från Dobson(2).

	Utfallsmått	95 % CI
Förkortning av tid till symtomlindring alla symtom	tid	
vuxna	25,2 h	16,0–36,2 h
Riskökning biverkningar	RD (risk difference)	
illamående	3,7 %	1,8–6,1 %
kräkningar	4,7 %	2,7–7,3 %

Resultaten från Jefferson och Dobsons metaanalyser är inte väsensskilda, men har tolkats mycket olika; Jefferson kritiserar starkt oseltamivirs plats i behandling och profylax för influensa, medan Dobson anser att resultaten stöder preparatets plats i behandlingsarsenalen. De invändningar i form av risk för bias som Jefferson tar upp i sin översikt borde rimligen i stort gälla även Dobsons slutsatser, då de båda översikterna bygger på mycket liknande data. Sammanfattningsvis har neuraminidashämmare en effekt på förkortning av influensasymtom i storleksordningen ett dygn, och framför allt oseltamivir är behäftad med biverkningar, främst i form av illamående och kräkningar. Det är fortfarande oklart i hur stor omfattning neuraminidashämmare skyddar mot sekundära risker med influensainfektion såsom bakteriell luftvägsinfektion och sjukhusinläggning p.g.a. influensa.

Tyngdpunkten för detta underlag ligger inte på att beskriva effekten av neuraminidashämmare i detalj. Därför har vi valt att utgå från Jeffersons och Dobsons översikter och söka igenom litteraturen efter nyare studier som skulle kunna förändra bilden.

Endast en studie bedömdes värd att inkludera: en RCT utförd i Bangladesh studerade oseltamivirbehandling jämfört med placebo i en urban miljö med 1 190 studiedeltagare, mestadels barn (3). Man fann att symptomdurationen minskade med ca en dag och virusutsöndringen (vad gäller H1N1- och B-virus, mätt med titrering i cellinjer) med 12–50 %, behandlingsstart inom 72 timmar verkade ha lika god effekt som inom 48 timmar. Denna effekt är jämförbar med vad som setts i Jeffersons och Dobsons översikter.

Nyare neuraminidashämmare som peramivir och laminamivir, liksom RNA-polymerashämmaren favipiravir, är inte godkända i Sverige och bedöms därför inte utgöra något alternativ till vaccination. Admantaner som amantadin och rimantadin

är heller inget alternativ som behandling eller profylax i stor skala p.g.a. biverkningar och snabb resistensutveckling.

Resistensutveckling mot neuraminidashämmare är möjlig genom enstaka punktmutationer i neuraminidasgenen, och finns sedan länge beskriven hos behandlade patienter (4). Den förhärskande hypotesen har dock varit att p.g.a. att resistensmutationer sitter i eller väldigt nära neuraminidasenzymets aktiva yta så ger de också upphov till ett mindre livskraftigt virus, vilket gör att de resistent varianterna snabbt selekteras bort vid avsaknad av läkemedelstryck. Det H1N1-virus som cirkulerade som säsongsinfluensa före pandemin 2009 förändrade dock bilden genom att en oseltamivir-resistent variant successivt tog över under 2007–2008, och till slut dominerade över hela världen, utan att någon relation till oseltamivir-användning sågs (5). Senare forskning har visat att s.k. kompensatoriska mutationer kan göra att vissa virusstammar kan härbärgera resistensmutationer och fortfarande vara livskraftiga (6). Således finns en risk för bestående resistensutveckling om ett influensavirus med passande genetisk bakgrund utsätts för läkemedelstryck. Det finns idag inte tillräcklig kunskap för att bedöma risken för att kommande virusvarianter har en sådan genetisk bakgrund, men det förefaller ändå som en anledning att vara återhållsam med neuraminidashämmare om andra alternativ finns.

Sammanfattningsvis utgör antivirala läkemedel framför allt av typen neuraminidashämmare en viktig del av behandlingsarsenalen vid svår influensa och pandemiberedskapsplanering. Läkemedlen är också viktiga som profylax och behandling i vissa speciella patientkategorier som t.ex. gravt immunsupprimerade. Den blygsamma effekten hos i övrigt friska och risken för biverkningar gör dock att läkemedelsbehandling i större skala i dagsläget inte utgör något reellt alternativ till influensavaccination.

Icke-farmakologiska åtgärder

En Cochraneöversikt av Jefferson et al från 2011 (rörande luftvägsvirus generellt) konstaterar att identifierade studier har blandad och ofta hög risk för bias samt att heterogenitet mellan studierna omöjliggör en numerär uppskattning av skyddseffekten (7). Man konstaterar dock att bäst evidens finns för att handtvätt minskar risken för spridning av luftvägsvirus, speciellt vad gäller yngre barn. Frekvent handtvätt verkar också kunna minska risken för spridning inom ett hushåll. Det är oklart om antiseptisk tillsats tillför något till handtvätt med vanlig tvål. Barriärer mot smitta som handskar, skyddsrock och munskydd kan skydda mot utbrott av luftvägsvirus och smitta i sjukhusmiljö. Det finns ingen tydlig evidens för att dyrare andningsskydd (av typen N95) är mer effektiva än vanliga munskydd.

En översikt från 2012 studerar skyddseffekten av handhygienintervention (både handtvätt och antiseptika) specifikt för influensa respektive för luftvägsinfektion generellt i samhället (ej inom vården) (8). De influensaspecifika resultaten visar medel- till lågkvalitativ evidens för skyddseffekt i skolor, speciellt i låg-

medelinkomstområden, men däremot god evidens för avsaknad av effekt i hushåll som redan har ett indexfall av influensa. Vad gäller luftvägsinfektion generellt återfanns bäst underlag för skyddseffekt i barnomsorgs- och låginkomstsituationer.

Wong et al genomförde 2014 en översikt begränsad till influensa (laboratorieverifierad respektive ILI) och RCT (9). I höginkomstländer sågs ingen signifikant minskning av varken influensa eller ILI av bara ökad handhygien, men däremot för båda utfallsmåtten av en kombination av munskydd/andningsskydd och handhygien. Författarna diskuterar hypotesen om att aerosol som spridningsväg är viktigare i tempererade länder och dropp-/kontaktsmitta viktigare i tropiska länder. Man finner en tendens som överensstämmer med detta i översikten, men ingen statistisk signifikans.

En översikt uppdaterad 2011 med fokus på skyddseffekt för influensa av munskydd och/eller andningsskydd fick breddas till att också inkludera luftvägsinfektion generellt p.g.a. få studier (10). Man konstaterar att det finns en begränsad evidens som stödjer användningen av munskydd/andningsskydd i sjukvård och samhälle som skydd mot luftvägsinfektion. Ingen säker evidens återfanns för skyddseffekt av munskydd/andningsskydd mot influensainfektion specifikt. Vidare konstaterar man att munskydd/andningsskydd bäst används i kombination med andra personliga skyddsåtgärder, framför allt förbättrad handhygien.

Sammanfattningsvis finns en viss evidens för att förbättrad handhygien och/eller användning av munskydd/andningsskydd har en skyddseffekt mot luftvägsinfektion; evidensen för skydd mot influensa är betydligt svagare. Förbättrad handhygien verkar ha bättre effekt i låginkomstsituationer och vad gäller yngre barn. Det förefaller rimligt att fortsätta att rekommendera god handhygien generellt och användning av munskydd/andningsskydd i risksituationer t.ex. inom sjukvården, men det vetenskapliga underlaget stödjer inte att detta skulle kunna utgöra ett rimligt alternativ till vaccination.

Referenser

1. Jefferson, T, Jones, MA, Doshi, P, Del Mar, CB, Hama, R, Thompson, MJ, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: Cd008965.
2. Dobson, J, Whitley, RJ, Pocock, S, Monto, AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2015.
3. Fry, AM, Goswami, D, Nahar, K, Sharmin, AT, Rahman, M, Gubareva, L, et al. Efficacy of oseltamivir treatment started within 5 days of symptom onset to reduce influenza illness duration and virus shedding in an urban setting in Bangladesh: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(2):109-18.
4. Kiso, M, Mitamura, K, Sakai-Tagawa, Y, Shiraishi, K, Kawakami, C, Kimura, K, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet.* 2004; 364(9436):759-65.
5. Moscona, A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med.* 2009; 360(10):953-6.

6. Duan, S, Govorkova, EA, Bahl, J, Zaraket, H, Baranovich, T, Seiler, P, et al. Epistatic interactions between neuraminidase mutations facilitated the emergence of the oseltamivir-resistant H1N1 influenza viruses. *Nature communications*. 2014; 5:5029.
7. Jefferson, T, Del Mar, CB, Dooley, L, Ferroni, E, Al-Ansary, LA, Bawazeer, GA, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (7):Cd006207.
8. Warren-Gash, C, Fragaszy, E, Hayward, AC. Hand hygiene to reduce community transmission of influenza and acute respiratory tract infection: a systematic review. *Influenza Other Respir Viruses*. 2013; 7(5):738-49.
9. Wong, VW, Cowling, BJ, Aiello, AE. Hand hygiene and risk of influenza virus infections in the community: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2014; 142(5):922-32.
10. Bin-Reza, F, Lopez Chavarrias, V, Nicoll, A, Chamberland, ME. The use of masks and respirators to prevent transmission of influenza: a systematic review of the scientific evidence. *Influenza Other Respir Viruses*. 2012; 6(4):257-67.

Allmänhetens möjlighet att acceptera vaccinet och dess påverkan på attityder till vaccinationer generellt

Bakgrund

De första vaccinerna mot influensa kom redan under 1940-talet och Socialstyrelsen har sedan långt tid tillbaka utfärdat rekommendationer om årlig vaccination av vissa riskgrupper. Idag är kampanjerna för influensavaccination varje höst för många en del av årscykeln. Ändå är det långt ifrån alla de som tillhör någon av riskgrupperna som låter vaccinera sig.

Människors förutsättningar att acceptera ett erbjudande om vaccination påverkas av många och komplexa faktorer. Det kan handla om att inte nås av erbjudandet, att inte ha kontakt med hälso- och sjukvård över huvud taget, att inte uppfatta risken med sjukdomen, att känna rädsla inför vaccination, att inte lita på sjukvårdens råd, att ha en alternativ syn på hälsa eller något annat (1). Idag är en avgörande faktor också att myndigheter och sjukvård kommunicerar effektivt via digitala kanaler, eftersom en stor del av befolkningen söker kunskap över internet innan de fattar ett beslut. Oavsett vilka faktorerna är, behövs kunskap om dem för att öka möjligheterna att nå fram med ett erbjudande om vaccination till de individer det berör.

Övervägande positiv inställning

Bland personer över 65 år, som utgör den största målgruppen, är inställningen till influensavaccination övervägande positiv enligt en undersökning som Socialstyrelsen lät göra 2014. Vaccinationen uppfattas i hög utsträckning som ett eget val, en förebyggande åtgärd som bidrar till att slippa allvarlig sjukdom. Av de som i undersökningen uppgav att de någon gång vaccinerat sig mot säsongsinfluensa (sju av tio), sade 73 procent i en flervalsfråga att de gjorde det för att undvika att själv bli allvarligt sjuk. Andra vanliga orsaker var att de ville undvika att sprida influensan till andra, att de passade på när ett bra tillfälle dök upp, att de fick en tydlig rekommendation att vaccinera sig eller helt enkelt att det var gratis (2). Om influensavaccin omfattades av ett särskilt vaccinationsprogram skulle det ekonomiska skälet till att inte vaccinera sig undanröjas, förutsatt att målgrupperna nåddes av erbjudandet.

Möjliga skäl till låg anslutning

Trots den generellt sett positiva inställningen, har anslutningen till influensavaccinationerna i Sverige under en lång rad år legat under målsättningen. Flera landsting har undersökt orsakerna till detta i samband med planering och uppföljningar av kommunikationskampanjer riktade till allmänhet och vårdpersonal. Stockholms läns landsting fann exempelvis i en undersökning från

2013, att den största orsaken till att inte vaccinera sig var rädslan för biverkningar (3). Detta bekräftades även i Socialstyrelsens undersökning från 2014, där risken för biverkningar angavs som ett av de tre vanligaste skälen att tacka nej till influensavaccination. Att inte vara orolig för att bli sjuk i influensa eller inte se sig löpa någon större risk att bli smittad av influensa, angavs som ytterligare skäl till att inte vaccinera sig. Undersökningarna bekräftar också att många i målgrupperna för influensavaccination inte alltid ser att de tillhör en riskgrupp, och därför inte känner sig speciellt berörda. Den som saknar erfarenhet av svår influensasjukdom och dess komplikationer ser snarare ofta influensa som en svårare förkylning som man själv säkert klarar av utan problem.

Ytterligare aspekter som tycks påverka acceptansen för vaccination är influensavaccinets skiftande effektivitet och det faktum att influensavaccinet förändras från år till år. Framför allt är kunskap om influensan och dess konsekvenser avgörande för att det ska kännas relevant att vaccinera sig (2).

Även om influensavaccination skulle införas i ett nationellt särskilt program skulle flera av de faktorer som medför hinder för vaccination, t ex upplevelsen av att erbjudandet inte är relevant, kvarstå för många individer i riskgrupperna. Mer kunskap om både hinder för och möjligheter till vaccination behövs därför, för att öka förutsättningarna att uppnå målen med ett eventuellt program.

Hälso- och sjukvårdens roll

Hälso- och sjukvårdpersonalens kunskap och attityder har stor betydelse för möjligheten att nå acceptans för ett erbjudande om vaccination, det är känt från åtskilliga studier (4,5,6). När det gäller svenska förhållanden behövs mer kunskap om vårdpersonalens förutsättningar, för att kunna ge relevant stöd när en ny vaccination ska införas.

Socialstyrelsen genomförde 2012 en studie där barnmorskor tillfrågades om sina förutsättningar att rekommendera vaccination till gravida kvinnor. En förtroendefull relation med de gravida kvinnorna var det primära, och något som respondenterna inte ville äventyra. De barnmorskor som gärna informerade om vaccination, uttryckte att de behövde mer kunskap och argument för att känna sig bekväma med att rekommendera vaccination och att samtala med de gravida kvinnorna om det. De som däremot inte såg det som angeläget att vaccinera mot influensa, efterfrågade mer information för att över huvud taget överväga att rekommendera vaccination (7).

Enligt en studie med djupintervjuer, som Socialstyrelsen genomförde med läkare och sjuksköterskor under 2009, spelade sammanhanget stor roll för deras benägenhet att rekommendera vaccination. Socialstyrelsens rekommendationer innebar en trygghetszon, men respondenterna gav ändå uttryck för att de behövde mer saklig information, argument och utbildning för att kunna argumentera för vaccinationen även inför personer i en riskgrupp (5, 8).

Ovanstående förutsättningar kan förväntas kvarstå även vid ett införande av influensa i ett nationellt vaccinationsprogram, även om acceptansen för influensavaccination generellt kan öka enbart genom det faktum att det införs i ett nationellt program. Relevant stöd till vårdpersonal som ska kommunicera med allmänheten om influensavaccinationer är alltså avgörande.

Händelser kan påverka acceptansen

Attityder till vaccinationer kan förändras snabbt genom händelser som påverkar förtroendet för vaccinationer eller för myndigheternas råd (2). Under influensapandemin 2009–2010 genomfördes en stor vaccinationsinsats där hela befolkningen erbjöds gratis vaccination med ett nytt pandemivaccin. Cirka två tredjedelar av Sveriges befolkning lät vaccinera sig mot den pandemiska influensan, vilket ur ett internationellt perspektiv var en mycket hög andel. När det några år senare stod klart att pandemivaccinet hade medfört en förhöjd risk att utveckla narkolepsi, speciellt hos yngre individer, innebar det ett bakslag för allmänhetens förtroende för vaccination mot influensa.

De senaste influensasäsongerna har media publicerat intervjuer där människor sagt att de är rädda för biverkningar och osäkra på hur de ska tänka runt influensavaccination. Myndigheter och sjukvård har i sin kommunikation fokuserat på att framhålla att säsongsinfluensavaccinet är ett väl beprövat vaccin som inte alls har något att göra med pandemivaccinet, men i allmänhetens ögon jämföras ändå ibland de två vaccinerna med varandra. Tvekan att låta vaccinera barn och ungdomar kan fortsatt påverkas av att narkolepsi efter pandemivaccination främst drabbade denna åldersgrupp. Det kommer krävas insatser och säkert tid innan förtroendet för influensavaccin är helt återställt.

Trots att händelser som oväntade biverkningar av ett vaccin alltså kan påverka förtroendet för vaccinationer i stort, pekar Socialstyrelsens undersökning från 2014 på att allmänhetens generella förtroende för vaccinationsprogrammen inte påverkats i stor utsträckning. Ändå har förutsättningarna för att fatta beslut om vaccination förändrats under denna period. Skälen till detta är flera och samverkande. Exempelvis inhämtar sex av tio föräldrar information på internet innan de fattar ett beslut om vaccination. På internet har myndigheter och sjukvård stor konkurrens om budskapen, från privata företag, media och andra aktörer (2).

En allmän trend är också en alltmer individanpassad hälso- och sjukvård, vilket ställer krav både på vårdpersonal och individer som söker råd och vård, när det gäller att kommunicera och resonera runt olika åtgärder. Allmänhetens acceptans är därför i stor utsträckning beroende av hur väl myndigheter och sjukvård framöver klarar av att möta målgrupp i en dialog, oavsett om det är på den digitala arenan eller i det personliga mötet i hälso- och sjukvården.

Sammanfattning

Sammanfattningsvis skulle införandet av ett särskilt vaccinationsprogram mot influensa ha förutsättning att nå acceptans bland de målgrupper som nås av erbjudandet och känner sig personligen berörda av det, medan andra även fortsättningsvis skulle visa ett svalare intresse om inte förutsättningarna ändras. Tvekan att låta vaccinera barn och ungdomar kan fortsatt påverkas av att narkolepsi efter pandemivaccination främst drabbade denna åldersgrupp.

Den generella attityden till vaccinationer torde inte påverkas negativt av ett särskilt vaccinationsprogram för influensa, förutsatt att målgrupperna får ett underlag för sitt beslut och svar på sina frågor, i mötet med hälso- och sjukvård och myndigheter.

Referenser

1. The guide to tailoring immunization programmes (TIP). World Health Organization, 2013.
2. Vaccinationer och vaccinationsprogram. Kunskap, attityder och informationsbehov. Undersökning genomförd av Ipsos Public Affairs. Socialstyrelsen, 2014.
3. Säsongsinfluensa: Utvärdering av kampanj samt utveckling av koncept för kampanj. Quattroporte/Stockholms läns landsting. 2013.
4. Factors Associated with Healthcare Worker Acceptance of Vaccination: A Systematic Review and Meta-analysis. Vasilevska, M, et al. *Infection Control and Hospital Epidemiology* Vol. 35, No. 6 (June 2014) pp. 699-708
5. E-health use, vaccination knowledge and perception of own risk: Drivers of vaccination uptake in medical students. C. Betsch, S. Wicker. *Vaccine* 30 (2012) 1143– 1148
6. Seasonal influenza vaccination knowledge, risk perception, health beliefs and vaccination behaviours of nurses. J. Zhang, A. E. While and I. J. Norman. *Epidemiol. Infect.* (2012), 140, 1569–1577.
7. Barnmorskors inställning till vaccination av gravida mot säsongsinfluensan – en kvalitativ studie. Socialstyrelsen, 2012.

Behovet av informationsinsatser i förhållande till allmänheten och vårdgivare och kostnaden för dessa

Kommunikationsutmaningar

Varje förändring av de nationella vaccinationsprogrammen väcker frågor om vaccinationer i allmänhet och om den aktuella vaccinationen i synnerhet (1). Ett införande av influensa i ett särskilt vaccinationsprogram kräver dels planerade kommunikationsinsatser, dels en beredskap hos ansvariga aktörer att i tid kommunicera om de frågor som kan uppstå (2). I detta sammanhang är de nationella myndigheternas roll att erbjuda förutsättningar för en likvärdig kommunikation och att stödja kommuner och landsting i deras arbete med att nå målgrupperna med erbjudandet om vaccination mot influensa.

En utmaning är att, många aktörer emellan, tillhandahålla relevant och målgruppsanpassad information digitalt. Ytterligare är det viktigt att stödja vårdpersonal med fakta och underlag för deras arbete med att erbjuda och informera om vaccinationerna på ett individanpassat sätt, dvs. utifrån de behov som den person de möter har (3). Bägge dessa uppgifter kräver interaktion och dialog mellan organisationer, mellan tekniska kommunikationssystem och mellan individer, för att erbjuda likvärdig kommunikation över hela landet.

Dessa utmaningar är generella för kommunikation om vaccinationsprogrammen över huvud taget, vilket om de möts också ger möjligheter att kommunicera effektivt om influensa och influensavaccinationer. Därutöver behövs också kunskap om attityder och kunskapsläge bland allmänhet och vårdpersonal, i den mån sådant underlag för en effektiv kommunikation saknas (se tidigare kapitel om acceptans och attityder).

Nationell information

Det informationsmaterial i form av broschyrer, faktablad och en bok, som finns tillgängligt på Socialstyrelsens webbplats utgör en god grund för information, men vid ett införande av ett särskilt vaccinationsprogram mot influensa behöver det revideras och digitaliseras för att nå större spridning till nya målgrupper. Informationen behöver kommuniceras i samspel med landstingens egna kommunikationsinsatser och de kommunikationskanaler som används vid de årliga influensakampanjerna i landstingen.

Det faktablad som finns framtaget nationellt är främst avsett att användas av BVC som information till föräldrar i de fall deras barn tillhör en riskgrupp. Bladet är också översatt till flera språk. I tillägg finns information om riskgruppsvaccination av barn även i en broschyr riktad till föräldrar och en bok med fördjupad information avsedd för personal inom BVC och elevhälsan. Vad gäller vaccination av vuxna finns för närvarande endast ett särskilt informationsmaterial som riktar

sig till gravida kvinnor, vilket bör kompletteras av informationsmaterial riktat till vuxna i olika målgrupper.

Stöd för kommunikation i hälso- och sjukvården

Utifrån befintlig kunskap om sjukvårdspersonalens förutsättningar att informera om influensavaccination, kommer kommunikationsinitiativ att krävas för att stödja vårdpersonal både med fakta och med stöd för information till individer.

Lämpligen faller detta under en satsning på samordning av kommunikation via digitala kanaler, där dialog och interaktivitet är en naturlig del (4, 5). Detta blir än mer angeläget då fler aktörer kommer att erbjuda vaccination mot influensa inom ett nationellt program, aktörer som förutom fakta om vaccinationen också behöver kunskap om användning av det nationella vaccinationsregistret.

I fråga om vårdpersonalens förutsättningar att informera, är sannolikt mycket av det som gäller för vaccinationsprogrammet i stort sant även när det gäller influensa. Som exempel kan ges en undersökning där samtliga sjuksköterskor vid landets barnvårdscentraler tillfrågades om vad de behövde för att kunna informera om vaccinationer i programmet och besvara frågor från föräldrarna. Det som främst efterfrågades av respondenterna var; någonstans att vända sig för att få stöd och kunskap, fortbildning om vaccinationer och sjukdomar, samt stöd för samtal och kommunikation med de individer de möter i sitt arbete (6). Mer har redan nämnts i tidigare kapitel om acceptans och attityder.

Sammanfattningsvis är behovet av nationella kommunikationsinsatser och kostnaderna för dem beroende av dels de mål som sätts upp för vaccination av de respektive riskgrupperna, dels av de mål som sätts för de kommunikationsinsatser som ska stödja vaccinationsprogrammet. Om kommunikation ska bidra till att uppnå ett högt satt mål när det gäller målgruppernas beteende, krävs generellt en högre grad av specifika, målgruppsanpassade aktiviteter och av samverkan mellan olika aktörer. Oavsett detta behöver nationella digitala kanaler möta dagens krav på interaktivitet och målgruppsanpassning. Beroende på utgångsläge kan en sådan kostnadspost variera stort.

Det som relativt enkelt kan anges i nuläget är kostnader för att till innehåll och form revidera nuvarande nationella informationsmaterial, att i viss mån digitalisera det och att i vissa delar komplettera med nytt material. Det kan också vara nödvändigt att genomföra attitydundersökningar för att få underlag för kommunikation med vårdpersonal och riskgrupper samt att ta fram en webb utbildning riktad till vårdpersonal. Dessa insatser beräknas uppgå till en kostnad på runt 1 800 000 kr.

Referenser

1. Vaccinationer och vaccinationsprogram. Kunskap, attityder och informationsbehov. Undersökning genomförd av Ipsos Public Affairs. Socialstyrelsen, 2014.
2. Communication on immunization – building trust. ECDC, 2012.
3. The guide to tailoring immunization programmes (TIP). World Health Organization, 2013.
4. Opportunities and challenges of Web 2.0 for vaccination decisions C. Betsch et al. / Vaccine 30 (2012) 3727– 3733
5. The defining characteristics of Web 2.0 and their potential influence in the online vaccination debate. H.O. Witteman, B.J. Zikmund-Fisher, Vaccine 30 (2012) 3734– 3740
6. BVC-sjuksköterskors informationsinhämtning och informationsbehov. Kommande publikation. Socialstyrelsen.

Möjligheterna till uppföljning av vaccinationens effekter i de tio ovan nämnda punkterna samt statens beräknade kostnader för uppföljning

För nationella vaccinationsprogram är uppföljning och utvärdering av insatta åtgärder centrala delar, liksom i allt framgångsrikt preventionsarbete. Huvudsyftet med uppföljningen är att på kort och lång sikt verifiera att nationella vaccinationsprogram uppfyller de mål och förväntningar som finns, såväl på programmets effekt och säkerhet som på deras genomförande. Uppföljningen ger en grund för långsiktiga prognoser och underlag för att kunna fatta väl underbyggda beslut om vaccinationsprogrammet. Den kan visa om de enskilda vaccinationerna för sjukdomar som ingår i vaccinationsprogrammet behöver revideras eller om programmet som helhet behöver förändras för att uppnå de uppsatta målen. I Socialstyrelsens rapport om uppföljning av nationella vaccinationsprogram presenteras en ram för vilken uppföljning som bör ske av de vaccinationer som ingår i nationella vaccinationsprogram (1).

Folkhälsomyndighetens övervakning av vaccinationsprogrammet har sin utgångspunkt i de sjukdomar som man genom vaccination vill utrota, eliminera eller kontrollera. Säkerhetsövervakningen av vacciner är däremot produktorienterad, dvs. den är beroende av vilken säkerhetsprofil respektive vaccin har, och bedrivs av flera aktörer. Det företag som har fått sitt vaccin godkänt för försäljning har huvudansvaret för produkten, vilket även inkluderar ansvar för säkerhetsuppföljningen. EU:s medlemsländers nationella läkemedelsmyndigheter, inklusive Läkemedelsverket, ansvarar tillsammans med EU-kommissionen och Europeiska läkemedelsverket (EMA) för godkännande, säkerhetsövervakning och tillsyn av läkemedel och vaccin i Europa.

Läkemedelsverkets löpande arbete med övervakning av vaccinsäkerhet baseras på data från bl.a. biverkningsrapporter och annan säkerhetsinformation, t.ex. företagens obligatoriska periodiska säkerhetsrapporter som innehåller vetenskaplig litteraturdata inklusive resultat från epidemiologiska och andra studier. Arbetet med säkerhetsövervakning har beskrivits mer utförligt i samband med dåvarande Smittskyddsinstitutets regeringsuppdrag från 2013 om vaccinuppföljning (2).

Folkhälsomyndigheten har utarbetat ett förslag på nationell uppföljningsplan för influensa (3). Ungefärliga kostnader för uppföljningen har beräknats. En detaljerad uppföljningsplan kommer att tas fram om vaccinationen införs som ett särskilt nationellt vaccinationsprogram.

Övervakning av influensa

Syftet med att föra in influensa i det särskilda nationella vaccinationsprogrammet är att minska förekomsten av allvarlig sjukdom i de definierade riskgrupperna. Uppföljningen måste ta hänsyn till sjukdomens särdrag: att sjukdomen orsakas av flera olika virus som cirkulerar i olika omfattning olika år, att tillgängliga vacciner begränsad immunitet som dessutom minskar inom ett år efter vaccination, att influensavirus orsakar årliga epidemier och att influensavirus förändras så pass snabbt att vaccinerna måste ändras inför varje säsong. Årlig vaccination blir därför nödvändig för att skydda de definierade riskgrupperna.

Sjukdomens särdrag gör även årlig uppföljning nödvändig. Det som försvårar uppföljningen är att endast en subtyp av säsongsinfluensa (den pandemiska influensan A(H1N1)pdm09) är anmälningspliktig enligt smittskyddslagen och att endast sjukhusvårdade fall av denna subtyp omfattas av klinisk anmälningsplikt. Dessutom är riskgrupperna svåra att definiera, riskgruppstillhörighet får inte registreras i vaccinationsregistret och influensasäsongerna sträcker sig över två kalenderår.

Om influensavaccinering av riskgrupper införs kan programmet följas upp på följande sätt:

Vaccinationstäckningen

Bland personer över 65 år kommer vaccinationstäckningen att kunna beräknas enkelt och tillfredställande utifrån vaccinationsregistret och befolkningsdata från SCB. Vaccinationstäckningen bland gravida och medicinska riskgrupper kan skattas med hjälp av sambearbetning med patientregistret och medicinska födelseregistret, med reservation för att skattningen kan bli inkorrekt.

Sjukdomsförekomst

Sjukdomsförekomst, per riskgrupp och vaccinationsstatus, kan delvis följas genom sambearbetning av data från den frivilliga laboratorierapporteringen, SmiNet, svenska intensivvårdsregistrets influensaregistrering, patientregistret, dödsorsaksregistret, medicinska födelseregistret, dödsdatabasen och vaccinationsregistret, men försvåras och till viss del begränsas av att anmälningsplikten inte omfattar samtliga influensatyper och svårigheterna att definiera vilka insjuknade som tillhör riskgrupperna.

Mikrobiologisk epidemiologi

Den mikrobiologiska epidemiologin för influensa omfattar bl.a. att studera vilka sub- och linjetyper av influensa som cirkulerar och genomföra fördjupad karakterisering av ett urval av cirkulerande stammar samt vaccinationsgenombrott. Molekylär typning av influensaisolat skapar underlag för WHO:s val av vaccinstammar för nästkommande säsongers influensavaccin.

Vaccineffektivitet och immunitet

Kännedom om vaccineffektiviteten vilken för influensavaccin aldrig är 100 procent, är nödvändig för att korrekt kunna värdera programmets effekt på sjukdomsförekomsten olika säsonger, men kan inte beräknas med enbart svenska data. Därför blir samverkan inom internationella nätverk essentiell.

Immunitetsläget behöver inte bevakas inom den ordinarie uppföljningen, då influensavaccin inte förväntas ge immunitet som består över flera säsonger.

Attitydundersökningar

Attityd till vaccination mot influensa betyder mycket för vaccinationstäckningen, men föreslås inte ingå som en kontinuerlig verksamhet inom uppföljningen. Attitydundersökningar bör däremot genomföras separat vid signal om låg eller minskad vaccinationstäckning.

Kostnad

Uppföljningen innebär kostnader på omkring 1 500 000 kr per år enligt kostnadsläget 2015. Utöver det behövs en extra informationsinsats under första året på runt 145 000 kr.

Folkhälsomyndigheten utgår i denna plan från att alla vaccinationer inom de definierade riskgrupperna kommer att registreras i det nationella vaccinationsregistret och att de grupper som idag rekommenderas vaccination kommer att vara desamma efter införandet i nationella vaccinationsprogram. Vidare förutsätts Folkhälsomyndigheten vara officiell statistikansvarig myndighet, så att föreslagna registerstudier kan genomföras inom myndighetens egen regi.

Referenser

1. Uppföljning av nationella vaccinationsprogram, omfattning och uppskattad kostnad. Socialstyrelsen; 2014.
2. Vaccinuppföljning, regeringsuppdrag 2013. Folkhälsomyndigheten; 2013.
3. Förslag till uppföljningsplan för det särskilda nationella vaccinationsprogrammet mot influensa. Folkhälsomyndigheten; 2015.

Etiska och humanitära överväganden

I detta avsnitt presenteras etiska överväganden relaterade till ett införande av ett särskilt vaccinationsprogram mot säsongsinfluensa. Resonemanget baseras på tidigare kapitel i detta kunskapsunderlag och de fyra medicinetiska principerna; autonomi, göra gott, inte skada, rättvisa (1). I framtagandet av texten har SBU:s vägledning för att identifiera etiska frågor i hälso- och sjukvården använts (2).

Vaccinationens påverkan på hälsan

Influensan återkommer varje vintersäsong och orsakar sjukdomsfall i alla åldrar. Högst incidens har barn och ungdomar, men det är personer över 65 år och de som tillhör vissa medicinska riskgrupper som har störst risk att drabbas av allvarlig sjukdom eller försämring av den bakomliggande kroniska sjukdomen.

Det finns olika typer av vaccin mot säsongsinfluensa och vaccinationen ger skydd i varierande grad hos olika individer. Vaccinationen måste upprepas varje år inför influensasäsongen. Skyddseffekten beror bl.a. på vilken vaccintyp som används, den vaccinerades ålder och immunförsvaret. En annan viktig faktor som påverkar skyddseffekten är hur väl vaccinstammarna som ingår i vaccinet överensstämmer med de stammar som cirkulerar i samhället den aktuella säsongen. Tillgången på studier som undersöker skyddseffekten mot influensa i de olika riskgrupperna varierar och är i vissa fall mycket begränsad.

I samband med pandemin 2009 gavs ett pandemivaccin, Pandemrix, där en allvarlig biverkan, narkolepsi, påvisades i vissa grupper efter vaccinationen. Detta vaccin används inte som säsongsinfluensavaccin. Vid vaccination mot säsongsinfluensa är allvarliga biverkningar ovanliga och något samband mellan narkolepsi och säsongsinfluensavaccin har aldrig påvisats.

Förenlighet med etiska värden

Vid ett eventuellt införande av influensavaccination i ett särskilt vaccinationsprogram riktar sig det kostnadsfria erbjudandet till personer som bedöms löpa störst risk att drabbas av svår sjukdom. Idag erbjuds vaccination mot säsongsinfluensa enligt Socialstyrelsens allmänna råd (SOSFS 1997:21) och rekommendationer för profylax och behandling av influensa (reviderad 2013-06-19). Det innebär i praktiken att vissa landsting erbjuder riskgrupper kostnadsfri vaccination, medan man i andra landsting får betala för vaccinationen. Ett införande av ett särskilt vaccinationsprogram för influensa skulle på så sätt innebära en mer jämlik vård i landet. Däremot påverkas inte automatiskt själva erbjudandet om vaccinationen eller hur väl man når ut med informationen till målgrupperna.

Ett införande av ett särskilt vaccinationsprogram innebär att informationsmaterial riktade till målgrupperna och utbildningsmaterial till sjukvårdspersonal kan tas

fram och samordnas nationellt inför den årliga vaccinationskampanjen. Informationen blir därmed lika för alla.

För vissa av de medicinska riskgrupperna kan det vara svårt att bedöma var gränsen går för att inkluderas i det särskilda vaccinationsprogrammet eller inte. Hur svår astma måste man ha för att anses tillhöra riskgrupp? Vilka diagnoser räknas som kronisk lungsjukdom och kronisk hjärtsjukdom?

I samband med erbjudandet om influensavaccination behöver adekvat information ges till den som ska vaccineras, eller till föräldrarna när det gäller barn, för att man ska kunna fatta självständiga och välgrundade beslut om vaccination eller ej.

Etiska implikationer på sjukvårdens resurser och organisation

Sedan många år vaccineras en betydande del av ålderspensionärerna och även många yngre personer som tillhör någon av de medicinska riskgrupperna inför den årliga influensasäsongen. Detta innebär att sjukvårdsorganisationen redan bedöms ha rutiner och resurser för dessa vaccinationer och att även om det sker en viss ökning av antalet vaccinerade torde det inte ha någon större negativ påverkan på sjukvårdens resurser. En god vaccinationstäckning av de grupper som riskerar att drabbas av allvarlig influensa kan också ha en positiv påverkan på tillgången till sjukvårdsresurser om färre blir allvarligt sjuka och i behov av vård under influensasäsongerna.

Långsiktiga etiska konsekvenser

Nya studier om influensavaccinationer av riskgrupper kommer sannolikt att öka kunskapen. Detta kan medföra att till exempel att definitioner av riskgrupper måste korrigeras.

Sammanfattning

Till skillnad från många andra åtgärder som erbjuds inom sjukvården är vaccinationer en förebyggande åtgärd med syfte att förhindra ett insjuknande om personen blir exponerad för smittan. Av naturliga skäl är det inte troligt att det är samma personer, som om de avstått från att vaccinera sig skulle ha fått sjukdomen, som får en eventuell biverkan om de vaccinerar sig.

Detta sätter ett särskilt fokus på att vacciner är effektiva och samtidigt har en låg risk för allvarliga biverkningar.

Argument *för* ett särskilt vaccinationsprogram mot influensa:

- Möjligheten att skydda de personer som riskerar allvarlig eller livshotande sjukdom om de smittas, dvs. personer som tillhör vissa riskgrupper.
- Nyttan av att vaccinera överväger riskerna

- Säsongsinfluensavaccin har använts under många år och allvarliga biverkningar är sällsynta.
- Redan idag vaccineras en stor del av riskgrupperna, varför införandet av ett särskilt vaccinationsprogram sannolikt inte skulle påverka resurserna negativt för andra åtgärder inom sjukvården.
- Acceptansen för vaccination mot influensa bland riskgrupperna bedöms som god då en stor andel av de som är över 65 år och även många av de som är yngre och som tillhör någon medicinsk riskgrupp väljer att vaccinera sig varje år.
- Vården blir mer jämlik i landet vad gäller kostnadsfri influensavaccination för riskgrupperna.
- Samordningsvinster av nationella kommunikationsinsatser. Möjlighet att ta fram informationsmaterial och utbildningsmaterial som är gemensamt för hela landet som stöd för vaccinationsprogrammet.

Argument *emot* ett särskilt vaccinationsprogram:

- Det finns begränsade kunskaper om vaccinationens skyddseffekt för vissa av riskgrupperna.
- Vissa av de medicinska riskgrupperna kan vara svåra att avgränsa.
- Svårigheter att beräkna hur många vaccindoser som behövs till riskgrupperna inför varje säsong. Kommer alla som tillhör en riskgrupp att kunna erbjudas vaccination? Efterfrågan på vaccination mot influensa från de som tillhör riskgrupperna kan variera från år till år, t.ex. beroende på hur allvarlig influensasäsongen förutspås att bli. Hur ska prioriteringar göras om vaccintillgången är begränsad? Övertaliga vaccindoser kan inte sparas – hur hanterar man dessa?
- Skyddseffekten kan variera mellan olika säsonger beroende på hur väl vaccinet överensstämmer med de virus som cirkulerar i samhället. Under influensasäsongen förekommer också andra luftvägsvirus som kan ge liknande symtom som influensa varför det för den enskilde i vissa fall kan uppfattas som att influensavaccinet inte gav det förväntade skyddet. Denna komplexa situation kan påverka förtroendet för vaccinationen och därmed vaccinationstäckningen och ställer stora krav på den information som ges i samband med att influensavaccin erbjuds.

Referenser

1. Gillon, R. Medical ethics: four principles plus attention to scope. *BMJ*. 1994; 309(6948):184-8.
2. SBU. Etiska aspekter på åtgärder inom hälso- och sjukvården. En vägledning för att identifiera relevanta etiska frågor. Version 2014:1.

Bilaga 1. Sakkunnigas bedömning

Sakkunnigas uppdrag

Med föreliggande kunskapsunderlag som grund har en grupp sakkunniga inom ämnet haft i uppgift att bedöma influensavaccination till riskgrupper bör ingå som ett särskilt vaccinationsprogram. De hade även möjlighet att komplettera kunskapsunderlaget med referenser som de ansåg relevanta. Nämnas bör att den hälsoekonomiska analys som de sakkunniga då hade tillgång till var ett utkast genomfört av Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE). Därefter har den hälsoekonomiska analysen omarbetats av Folkhälsomyndigheten.

Nedan följer en sammanfattning från de sakkunnigas möte som hölls den 22 april 2015 på Socialstyrelsen. Gruppens bedömning är rådgivande för Folkhälsomyndigheten som sedan gör sin bedömning och tar fram ett förslag till regeringen gällande införande av vaccinationen som ett särskilt vaccinationsprogram.

Sammanfattning av sakkunniggruppens bedömning

Samtliga i sakkunniggruppen anser att influensavaccination till riskgrupper ska införas som ett särskilt vaccinationsprogram. Influensa står för en betydande andel sjuklighet och dödlighet varje år vilket förväntas bestå även framöver. Vaccinet ger tillräckligt skydd och är säkert. Även om man ser viss effekt av antivirala läkemedel som kan mildra influensasymptomen, utgör dessa inget alternativ till influensavaccin. Ur ett etiskt och humanitärt perspektiv leder ett införande till en mer jämlik vård och bättre möjlighet till uppföljning av både effekt och säkerhet av influensavaccinet. Ett införande i ett särskilt vaccinationsprogram kräver stora informationsinsatser för att uppnå den önskade vaccinationstäckningen.

De sakkunniga bedömer att alla de riskgrupper, utom gravida, hivinfekterade och personer med fetma, som finns i Socialstyrelsens nuvarande rekommendationer för influensavaccination bör omfattas av ett införande i ett särskilt vaccinationsprogram. Gravida bör däremot omfattas av en rekommendation från Folkhälsomyndigheten och vaccination bör föregås av en individuell bedömning. Hivinfekterade behöver som regel inte vaccineras då majoriteten är välbehandlade och immunkompetenta. För personer med fetma finns inte tillräcklig evidens för att motivera att de bör omfattas av ett särskilt vaccinationsprogram. Däremot är det sannolikt att överviktiga med följsjukdomar överlappas av andra riskgrupper och blir därmed vaccinerade ändå.

Kompletterande referenser till kunskapsunderlaget

Sjukdomsburden i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer

Med tanke på pandemins speciella omständigheter har inte studier rörande H1N1-pandemin 2009 tagits upp i kunskapsunderlaget. De sakkunniga bedömer dock att

de studier som är gjorda i samband med pandemin hos patienter som har genomgått organ- eller stamcelltransplantationer är relevanta (1-3). Dessa studier visar att risken för nedre luftvägsinfektion/pneumoni, behovet av respiratorvård samt förekomsten av dödsfall var betydande i dessa patientgrupper.

De målgrupper som ska erbjudas vaccination

Sakkunniggruppen kompletterar avsnittet i kunskapsunderlaget med några referenser. Cole et al. (4) har genomfört en studie i syfte att utveckla en definition av övervikt och fetma hos barn. De föreslagna ”cut-off” punkterna för barn mellan 2-18 år baseras på sammanslagna internationella data för BMI, är kopplad till den allmänt använda ”cut-off” punkten för fetma hos vuxna (BMI 30). Cole et al. menar att definitionen är mindre godtycklig och mer internationellt gångbar.

De sakkunniga kompletterar även med några studier som visar på högre morbiditet och mortalitet av influensa hos transplanterade patienter jämfört med friska (1, 2, 5-7).

Vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsburden och på sjukdomens epidemiologi

Detta avsnitt kompletteras med en randomiserad studie där skyddseffekten av adjuvanterat respektive icke-adjuvanterat vaccin beträffande influensaliknande symtom (ILI) jämfördes med varandra. Resultatet visade att båda vaccinererna var säkra och effektiva hos hjärttransplantationspatienter (8).

Det antal doser som krävs för att uppnå önskad effekt

När det gäller hematologi- och transplantationspatienter så påpekar de sakkunniga att det finns studier som visar varierande resultat när det gäller en eller två doser av TIV (Trivalent Inactivated Influenza Vaccine). Resultatet från de randomiserade studierna visar på inget eller marginellt förbättrat serologiskt svar av dos två men det finns även icke-randomiserade studier som visar ett tydligt tilläggsvar av en andra dos (9-13).

Vilka andra tillgängliga, förebyggande åtgärder eller behandlingar som kan vidtas eller ges som alternativ till vaccination i ett nationellt vaccinationsprogram

Antiviraler har visat sig kunna förkorta sjukdomstiden och minska risken för symptomatisk influensa. Dock är det osäkert om läkemedelsbehandling kan minska risken för komplikationer av influensa. De sakkunniga kompletterar underlaget med ytterligare två referenser som rekommenderar behandling med neuraminidashämmare hos patienter med stamcelltransplantationer dels som postexpositionsprefylax men också som behandling av verifierad influensa (14, 15).

Referenser

1. Kumar, D, Morris, MI, Kotton, CN, Fischer, SA, Michaels, MG, Allen, U, et al. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2010; 10(1):18-25.
2. Ljungman, P, de la Camara, R, Perez-Bercoff, L, Abecasis, M, Nieto Campuzano, JB, Cannata-Ortiz, MJ, et al. Outcome of pandemic H1N1 infections in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica*. 2011; 96(8):1231-5.
3. Beck, CR, McKenzie, BC, Hashim, AB, Harris, RC, Zanzdana, A, Agboado, G, et al. Influenza vaccination for immunocompromised patients: summary of a systematic review and meta-analysis. *Influenza and other respiratory viruses*. 2013; 7 Suppl 2:72-5.
4. Cole, TJ, Bellizzi, MC, Flegal, KM, Dietz, WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000; 320(7244):1240-3.
5. Whimbey, E, Elting, LS, Couch, RB, Lo, W, Williams, L, Champlin, RE, et al. Influenza A virus infections among hospitalized adult bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1994; 13(4):437-40.
6. Yousuf, HM, Englund, J, Couch, R, Rolston, K, Luna, M, Goodrich, J, et al. Influenza among hospitalized adults with leukemia. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1997; 24(6):1095-9.
7. Choi, SM, Boudreault, AA, Xie, H, Englund, JA, Corey, L, Boeckh, M. Differences in clinical outcomes after 2009 influenza A/H1N1 and seasonal influenza among hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2011; 117(19):5050-6.
8. Magnani, G, Falchetti, E, Pollini, G, Reggiani, LB, Grigioni, F, Coccolo, F, et al. Safety and efficacy of two types of influenza vaccination in heart transplant recipients: a prospective randomised controlled study. *The Journal of heart and lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2005; 24(5):588-92.
9. Ljungman, P, Nahi, H, Linde, A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol*. 2005; 130(1):96-8.
10. Engelhard, D, Nagler, A, Hardan, I, Morag, A, Aker, M, Baciu, H, et al. Antibody response to a two-dose regimen of influenza vaccine in allogeneic T cell-depleted and autologous BMT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1993; 11(1):1-5.
11. Karras, NA, Weeres, M, Sessions, W, Xu, X, Defor, T, Young, JA, et al. A randomized trial of one versus two doses of influenza vaccine after allogeneic transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2013; 19(1):109-16.
12. Villa, D, Gubbay, J, Sutherland, DR, Laister, R, McGeer, A, Cooper, C, et al. Evaluation of 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination in adults with lymphoid malignancies receiving chemotherapy or following autologous stem cell transplant. *Leuk Lymphoma*. 2013; 54(7):1387-95.
13. de Lavallade, H, Garland, P, Sekine, T, Hoschler, K, Marin, D, Stringaris, K, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*. 2011; 96(2):307-14.
14. Tomblyn, M, Chiller, T, Einsele, H, Gress, R, Sepkowitz, K, Storek, J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44(8):453-5.
15. Engelhard, D, Mohty, B, de la Camara, R, Cordonnier, C, Ljungman, P. European guidelines for prevention and management of influenza in hematopoietic stem cell transplantation and leukemia patients: summary of ECIL-4 (2011), on behalf of ECIL, a joint venture of EBMT, EORTC, ICHS, and ELN. *Transpl Infect Dis*. 2013; 15(3):219-32.

Bilaga 2. Projektorganisation

Expertgrupp

- *Olof Hertting*, MD PhD, barnläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus Karolinska Universitetssjukhuset
- *Josef Järhult*, MD, PhD, infektionsläkare, forskare, infektionskliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala, Institutionen för medicinska vetenskaper och Zoonosis Science Center, Institutionen för medicinsk biokemi och mikrobiologi, Uppsala universitet.
- *Anna Nilsson Docent*, överläkare, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Karolinska universitetssjukhuset
- *Maria Rotzén Östlund*, MD PhD, överläkare, områdeschef, Klinisk mikrobiologi, Karolinska universitetssjukhuset

Expertgruppen har ansvarat för följande avsnitt:

- sjukdomsördan i samhället, i hälso- och sjukvården och för enskilda individer
- de målgrupper som ska erbjudas vaccination
- vaccinationens förväntade påverkan på sjukdomsördan och på sjukdomens epidemiologi
- vaccinationens påverkan på verksamhet i landsting, kommuner och hos privata vårdgivare
- vilka andra tillgängliga, förebyggande åtgärder eller behandlingar som kan vidtas eller ges som alternativ till vaccination i ett nationellt vaccinationsprogram

Sakkunniggrupp

- *Tomas Bergström*, professor, överläkare, Mikrobiologiska laboratoriet, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg universitet
- *Carl-Erik Flodmark* docent, överläkare, ordförande Terapigrupp Vacciner, Region Skåne, Barnmedicin Skånes Universitetssjukhus
- *Marta Granström*, professor, överläkare klinisk mikrobiologi, MTC, Karolinska Institutet
- *Peter Iveroth*, smittskyddsläkare region Jönköpings län
- *Anders Lindberg*, leg. läkare, specialist infektionssjukdomar, fd. smittskyddsläkare
- *Per Ljungman*, professor, överläkare, Karolinska Universitetssjukhuset

Sakkunniggruppen har deltagit i den inledande planeringen av underlaget samt konsulterats i vissa frågor under arbetets gång.

Socialstyrelsen

- Gunnar Nylén, projektledare t.o. m. augusti 2014
- Salumeh Bastami, projektledare fr.o.m. oktober 2014
- Charlotte Larsson, medicinskt sakkunnig fr.o.m. dec 2014
- Tina Chavoshi, utredare
- Anders Burholm, informatör
- Madelene Danielsson Persson, informatör
- Kristina Careborg, projektadministratör
- Ann-Kristin Jonsson, informationsspecialist
- Helena Domeij, utredare
- Natalia Berg, informationsspecialist

Socialstyrelsen har ansvarat för följande avsnitt:

- allmänhetens möjlighet att acceptera vaccinet och dess påverkan på attityder till vaccinationer generellt,
- behovet av informationsinsatser i förhållande till allmänheten och vårdgivare och kostnaden för dessa insatser,
- medicinetiska och humanitära överväganden

Folkhälsomyndigheten

- *Hélène Englund*, epidemiolog

Folkhälsomyndigheten har ansvarat för

- avsnittet om möjligheterna till uppföljning av vaccinationens effekter, samt statens beräknade kostnader för sådan uppföljning och bidragit till beskrivningen av epidemiologin i Sverige.

Läkemedelsverket

- *Charlotta Bergquist*, senior expert
- *Rebecca Chandler*, klinisk utredare

Läkemedelsverket har ansvarat för:

- avsnitten om det antal doser som bedöms krävas
- vaccinets säkerhet

vaccinets lämplighet att kombinera med övriga vacciner

Underlaget är en sammanställning av kunskapsläget om influensa, grupper som löper ökad risk att drabbas av allvarlig och livshotande sjukdom, och om riktad vaccination till dessa så kallade riskgrupper.

Kunskapsunderlaget togs fram av Socialstyrelsen tillsammans med en expertgrupp och utgör en grund i Folkhälsomyndighetens utredning om influensavaccination till riskgrupper, men riktar sig också till andra myndigheter, smittskyddsenheter och andra aktörer inom hälso- och sjukvården.

Folkhälsomyndigheten är en nationell kunskapsmyndighet som arbetar för en bättre folkhälsa. Det gör myndigheten genom att utveckla och stödja samhällets arbete med att främja hälsa, förebygga ohälsa och skydda mot hälsot.

Vår vision är en folkhälsa som stärker samhällets utveckling.



Folkhälsomyndigheten

Solna Nobels väg 18, SE-171 82 Solna **Östersund** Forskarens väg 3, SE-831 40 Östersund.

www.folkhalsomyndigheten.se