



# Medicinsk teknologivurdering (MTV) af influenzavaccination



Høringsversion

**Medicinsk teknologivurdering (MTV) af influenzavaccination**  
Høringsversion

© Sundhedsstyrelsen, 2020.  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S

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

**Sprog:** Dansk  
**Version:** 1.0  
**Versionsdato:** 18.11.2020  
**Format:** pdf

Udgivet af Sundhedsstyrelsen,  
Oktober 2020

# Indholdsfortegnelse

<b>Indholdsfortegnelse.....</b>	<b>3</b>
<b>Sammenfatning .....</b>	<b>5</b>
<b>Summary .....</b>	<b>6</b>
<b>Ordliste og forkortelser .....</b>	<b>7</b>
<b>1. Introduktion .....</b>	<b>9</b>
1.1. Formål .....	9
1.2. Opbygning .....	10
1.3. Afgrænsning .....	11
1.4. Metode .....	11
1.5. Influenzavaccinationsprogram sæson 2019/2020 .....	12
<b>2. Influenzarelateret sygdomsbyrde i Danmark.....</b>	<b>14</b>
2.1. Influenzavirus .....	14
2.2. Influenzasygdom .....	15
2.3. Influenzarelateret sygelighed og dødelighed i Danmark .....	19
2.4. Forebyggelse af influenzasygdom .....	24
<b>3. Teknologi: Vaccination mod influenza .....</b>	<b>33</b>
3.1. Vaccinetyper .....	33
3.2. Godkendte vacciner .....	34
3.3. Baggrund for godkendelsen .....	36
3.4. Virkning af vaccinerne påvist i kliniske forsøg .....	36
3.5. Bivirkninger .....	37
3.6. Sikkerhed ved vacciner til personer, der er fyldt 65 år .....	42
3.7. Sikkerhed ved vaccination af gravide og nyfødte .....	43
3.8. Sikkerhed ved vaccination af børn .....	43
<b>4. Effekt og sikkerhed – influenzavaccination af målgrupperne .....</b>	<b>44</b>
4.1. Metode til vurdering af evidensen .....	44
4.2. Litteratursøgning .....	46
4.3. Sortering og udvælgelse af litteratur .....	48
4.4. GRADE vurdering af den overordnede tiltro til estimaterne .....	49
4.5. Resultater .....	49
4.6. Sammenfatning af resultaterne .....	91
Inaktiveret influenzavaccine til raske børn under 2 år .....	92
Levende svækket influenzavaccine til raske børn mellem 2 til 6 år .....	93
4.7. Influenzavaccinens kliniske effekt ved brug i befolkninger .....	94
<b>5. Økonomi.....</b>	<b>97</b>
5.1. Generelt om sundhedsøkonomiske modeller .....	97
5.2. Opsummering af litteraturgennemgang .....	98

5.3. Sundhedsøkonomisk analyse af influenzavaccination .....	100
5.4. Resultater af den sundhedsøkonomiske analyse .....	107
<b>6. Målgruppeanalyse.....</b>	<b>120</b>
6.1. Metodebeskrivelse .....	120
6.2. Viden om influenzavaccination .....	122
6.3. Kanaler til viden og troværdige aktører .....	123
6.4. Holdning til differentieret vaccine .....	124
6.5. Eksisterende målgrupper .....	124
6.6. Potentielle nye målgrupper .....	127
6.7. Opsamling på konklusioner .....	132
<b>7. Etik .....</b>	<b>134</b>
7.1. Skadevirkninger .....	134
7.2. Solidarisk vaccination og social ulighed .....	136
7.3. Opsamling .....	138
<b>8. Organisation .....</b>	<b>139</b>
8.1. Praktiske forhold .....	139
8.2. Information til målgrupperne .....	141
<b>9. Projektorganisation .....</b>	<b>143</b>
9.1. Sundhedsstyrelsens sekretariat og projektgruppe .....	144
9.2. Bidragsydere til kapitler .....	145
<b>Referenceliste.....</b>	<b>146</b>

## Sammenfatning

*Sammenfatning skrives efter høring.*

Høringsversion

## Summary

*Sammenfatning skrives efter høring.*

Høringsversion

## Ordliste og forkortelser

Adjuvans	Hjælpestof, der øger en vaccines evne til at stimulere immunforsvarets reaktion mod antigenet.
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices.
Antigen	Molekyle på overfladen af virus, bakterier eller fremmede vævstypeproteiner, som fremprovokerer immunforsvarets produktion af antistof.
aTIV	Adjuveret 3-valent inaktiveret vaccine.
Bivirkning (adverse drug reaction)	Ved en bivirkning til et lægemiddel forstås en skadelig og utilsigtet reaktion på et lægemiddel. Alvorlige bivirkninger defineres som enhver uønsket medicinsk hændelse, som resulterer i død, er livstruende, kræver indlæggelse eller forlængelse af indlæggelse, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller medfødt anomali/fødselsdefekt.
CI	Konfidensinterval
DDV	Det Danske Vaccinationsregister
Diskonteringsrate	Definerer, hvilken vægt man tillægger værdien af en bestemt genstand i nutiden, i forhold til hvilken værdi den samme genstand tillægges i fremtiden.
ECDC	Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Sygdomme (European Center for Disease Prevention and Control)
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation. Et internationalt brugt systematisk og transparent system til at vurdere kvaliteten af evidens og til at give anbefalinger.
HD-TIV	Højdosis 3-valent inaktiveret vaccine
ICER	Se Inkrementel Omkostningseffektivitetsratio
ILS	Influenzalignende sygdom
Inkrementel Omkostningseffektivitetsratio (ICER)	Forholdet mellem meromkostninger og mereffekter, der udtrykker den ekstra omkostning, der er forbundet med at opnå én ekstra enhed af resultatmålet, eksempelvis omkostningen i kroner pr. ekstra leveår.
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunization
Kvalitetsjusterede leveår	Et effektmål, der dels inkorporerer ændringer i restlevetid (dødelighed) og livskvaliteten i denne restlevetid (sygelighed).
LAIV	Levende svækket vaccine

Metaanalyse	En kvantitativ analyse, der samler og analyserer data fra forskellige uafhængige studier, der alle har undersøgt det samme.
MiBa	Den Danske Mikrobiologidatabase
MRP	Mutual Recognition Procedure. Den gensidige anerkendelsesprocedure, hvor markedsføringstilladelsen for et lægemiddel, der allerede er godkendt efter national procedure i ét EU- eller EØS-land (referencelandet), danner grundlag for godkendelse i et andet EU- eller EØS-land.
Observationelt studie	I denne type studie observerer man studiepersonerne i et ikke-kontrolleret miljø uden at intervenere eller manipulere med dele af studiet. Eksempler på observationelle studier er kohortestudier og case-kontrol studier.
Primær litteratur	Publikation af originale forskningsresultater.
QALY	Se Kvalitetsjusterede leveår
QIV	Standard dosis 4-valent inaktiveret vaccine
QIVc	Cellebaseret 4-valent inaktiveret vaccine
Randomiseret kontrolleret forsøg (RCT)	Et eksperimentelt studiedesign, hvor man ved lodtrækning tilfældigt inddeler studiepersoner i grupper. Anvendes blandt andet til at sammenligne en given behandling med en kontrol.
RCT	Se Randomiseret kontrolleret forsøg
SAE	Se Serious Adverse Events
Sekundær litteratur	Publikation, der indeholder bearbejdet data fra allerede publicerede studier.
Serious Adverse Events (SAE)	Alvorlige hændelser defineret som enhver uønsket medicinsk hændelse, som resulterer i død, er livstruende, kræver indlæggelse eller forlængelse af indlæggelse, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed eller medfødt anomali/fødselsdefekt.
TIV	3-valent inaktiveret vaccine
Valens	En vaccines valens angiver antallet af typer eller strenge af virus eller bakterier, som vaccinen beskytter imod. Den 4-valente influenzavaccine beskytter således mod fire typer af influenza.



# 1. Introduktion

Denne medicinske teknologivurdering (MTV) skal danne grundlag for Sundhedsstyrelsens faglige vurdering af et udvidet og differentieret influenzavaccinationsprogram. Sundhedsstyrelsen forholder sig løbende til udviklingen på området for influenzavacciner og i disse år udvikles der flere nye vacciner. Derfor har Sundhedsstyrelsen vurderet, at grundlaget nu er tilstede for at vurdere om målgrupperne for det gratis influenzavaccinations tilbud bør udvides, og hvorvidt valget af vaccine bør differentieres for de forskellige persongrupper i øget risiko for alvorlig sygdom (herefter kaldet risikogrupper).

Til at rådgive Sundhedsstyrelsen i arbejdet med denne MTV er der nedsat en arbejdsgruppe med repræsentanter udpeget af relevante faglige selskaber og øvrige myndigheder. Arbejdsgruppens sammensætning fremgår af kapitel 9.

I dette kapitel følger en beskrivelse af formålet med og indholdet i denne MTV efterfulgt af en beskrivelse af opbygningen af rapporten og afgrænsning af området samt en beskrivelse af det nuværende influenzavaccinationsprogram i Danmark.

## 1.1. Formål

Sundhedsstyrelsen udarbejder traditionelt MTV'er som et fagligt grundlag for vurdering af vacciner i vaccinationsprogrammer idet en MTV er en grundig gennemgang af evidensen, økonomien og borgernes holdninger til et evt. nyt tilbud om vaccination.

Formålet med denne MTV er at etablere det faglige grundlag for en vurdering vedrørende udvidelse af målgrupperne for det nuværende gratis tilbud om influenzavaccination, og differentieringen af vaccintype til forskellige risikogrupper i målgrupperne med henblik på bedre beskyttelse. De mulige ændringer i det gratis tilbud om influenzavaccination der vurderes i denne MTV, er:

- 1) inklusion af børn i alderen nul til seks år
- 2) inklusion af sundhedspersonale
- 3) et differentieret vaccinationsprogram, hvor specifikke risikogrupper tilbydes en anden type vaccine end den 4-valente standardvaccine, som tilbydes på nuværende tidspunkt. Her fokuseres særligt på ældre personer, der er fyldt 65 år og gravide.

MTV'en er udarbejdet for at sikre det bedst mulige, videnskabelige grundlag for vurderingen af influenzavaccinationsprogrammet. MTV'en dækker de aspekter Sundhedsstyrelsen normalt lægger vægt på i sine faglige vurderinger af vaccinationstilbud, herunder effektivitet og sikkerhed af vaccinen og den pågældende sygdoms alvorlighed og forekomst.

## 1.2. Opbygning

Denne MTV bygger på EUnetHTA's core model (ref.EuneTHTA 3.0) for opbygning og udarbejdelse af MTV'er. Modellen er tilpasset denne MTV's formål og opbygningen varierer derfor fra modellen. MTV'ens opbygning er således inspireret af modellen, men er ikke identisk med opbygningen.

MTV'en er opdelt i seks overordnede emner: 1) influenzaepidemiologi i Danmark, 2) teknisk vurdering af influenzavacciner, 3) økonomiske overvejelser, 4) målgruppeanalyser, 5) etiske overvejelser og 6) organisatoriske forhold. Inden for disse emner belyses følgende punkter:

### Influenzaepidemiologi i Danmark og tekniske vurderinger

- Influenzarelateret sygdomsbyrde i Danmark
- Tilgængelige influenzavacciner og brug af disse i Danmark
- Effekten og sikkerheden ved influenzavaccination af udvalgte målgrupper

### Økonomiske

- Generelt om sundhedsøkonomiske analyser og hovedbegreber
- Sundhedsøkonomisk analyse af de vurderede nye tiltag i influenzavaccinationsprogrammet i Danmark
- Vurdering af den økonomiske analyse, herunder styrker og svagheder

### Målgruppeanalyse

- Eksisterende og nye målgruppers viden om influenzavaccinen, og hvilke kanaler de får denne viden fra
- Eksisterende og nye målgruppers holdning til et differentieret vaccinationsprogram

### Etik

- Etiske perspektiver ved en evt. udvidelse af målgrupper i influenzavaccinationsprogrammet, og en differentiering af vaccinetype mellem disse målgrupper

### Organisation

- Praktiske forhold omkring vaccination af målgrupperne. Herunder om influenza-vaccination kan inkluderes i børnevaccinationsprogrammet, og organiseringen af vaccination af sundhedspersonale
- Information til målgrupperne bl.a. med henblik på at øge deltagelsen

### 1.3. Afgrænsning

Fokus i denne MTV er at belyse de sundhedsfaglige, økonomiske, etiske og organisatoriske afspekter ved en eventuel udvidelse af influenzavaccinationsprogrammet til at inkludere børn mellem nul og seks år og sundhedspersonale i tilbuddet om gratis influenzavaccination, samt differentiering af vaccinetype mellem målgrupperne for tilbuddet.

Der er fokus på disse områder efter en vurdering af, at vaccination i disse grupper, udover at reducere sygeligheden i gruppen, kan bidrage til den største forskel ift. at mindske smittetrykket. Det vil sige, at mindske det antal personer, der kan blive smittet af en person med influenza. Denne vurdering bygger bl.a. på, at børn er kendte smittebærere, og kan smitte mange mennesker både hjemme og i dagtilbud. Yderligere har sundhedspersonale potentielt nær kontakt til personer, der anses som værende i øget risiko for et alvorligt sygdomsforløb, hvis de skulle blive smittet med influenza. Derudover kan et differentieret vaccinationsprogram mellem målgrupper evt. forbedre målgruppernes respons på vaccinen. Dette indebærer bl.a. en vurdering af brugen af en influenzavaccine med højere dosis til ældre, da ældre forventes at have et lavere immunrespons, og dermed lavere effekt af vaccination.

Denne MTV belyser ikke andre mulige ændringer i aldersgruppen, der tilbydes gratis influenza vaccination udover børn, eller hvornår på året vaccinationen bør gives.

### 1.4. Metode

MTV'en er baseret på en systematisk litteraturgennemgang. Søgestrategien er fastlagt af Sundhedsstyrelsens informationsspecialist og en fagkonsulent i samarbejde med projektgruppen. I litteraturgennemgangen er der søgt efter rapporter, MTV'er, guidelines samt primær og sekundær litteratur og igangværende kliniske forsøg. Den fundne litteratur bliver vurderet vha. bl.a. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) (ref: Guyatt, et al. 2008) og Risk of Bias (RoB) (ref: Higgins 2011) (jf. kapitel 4.1).

Den sundhedsøkonomiske analyse er udført af konsulenthuset Incentive. Sundhedsstyrelsen ønskede en budget-, sundheds- og samfundsøkonomisk analyse. Da der er betydelige overlap mellem disse metoder, har Incentive udført en samlet gennemgang med elementer fra de tre typer af analyser, der herefter betegnes som en sundhedsøkonomisk analyse (jf. kapitel 5). I Danmark anlægger en almindelig sundhedsøkonomisk analyse af en intervention typisk et sundhedssektorperspektiv og medtager derfor udelukkende økonomiske effekter i sundhedssektoren. En samfundsøkonomisk analyse indeholder samtlige kvantificerbare effekter af interventionen både for borgere, virksomheder og det offentlige. I den sundhedsøkonomiske analyse supplerer man ofte sundhedssektorperspektivet med patienternes transportudgifter og det produktionstab, der opstår ved fravær fra arbejdet på grund af sygdom, og dette er også gjort i denne MTV.

Målgruppeanalyser er udført af Advice A/S, der har lavet en undersøgelse af synet på influenzavaccination blandt borgere i de nuværende og nye målgrupper (jf. kapitel 6).

### 1.5. Influenzavaccinationsprogram sæson 2019/2020

I Danmark tilbydes årlig gratis influenzavaccination til særlige målgrupper (jf. Bekendtgørelse om gratis influenzavaccination til visse målgrupper (ref: BEK 988). Tilbuddet gælder:

- personer over 65 år
- personer med svær overvægt (BMI > 40)
- gravide i 2. eller 3. trimester
- personer med visse kroniske og alvorlige sygdomme
- førtidspensionister
- husstandskontakter til svært immunsupprimerede

Grundet COVID-19 epidemien er sundheds- og plejepersonale, der har til opgave med pleje, omsorg og behandling af personer, der er i særlig risiko også omfattet af tilbuddet for gratis influenzavaccination i sæson 2020/2021.

Vaccination skal gentages hvert år, da influenzavirus løbende ændrer sig, og det derfor er forskellige typer af influenza, som cirkulerer i hver sæson (ref: SSI, Influenza). I Danmark, såvel som i resten af verden, anvendes der normalt inaktiverede influenzavacciner, dvs. vacciner, som indeholder dele fra dræbt virus. Vaccinerne udvikles på baggrund af en anbefaling fra Verdenssundhedsorganisationen (WHO), der hvert år vurderer, hvilke virusstammer vaccinen bør indeholde det pågældende år (ref: WHO, 2020-2021, north).

Der findes overordnet tre typer af influenza: A, B og C, og influenzavacciner produceres som enten 3- eller 4-valente, afhængigt af, om de indeholder tre eller fire typer influenza. 3-valente vacciner indeholder to influenza A virus og én influenza B virus, mens 4-valente vacciner indeholder yderligere én influenza B virus (ref: WHO, 2020-2021, north)

På baggrund af anbefaling fra WHO har der i Danmark primært været benyttet en 3-valent vaccine (ref: WHO, influ.vac.recom.). I influenzasæsonen 2018/19 var der dog et stigende fokus på nødvendigheden af en øget beskyttelse mod influenza B, fordi sæsonen 2017/2018 var domineret af en influenza B-type som ikke var indeholdt i den 3-valente sæsonvaccine, hvilket medførte at antallet af indlæggelser og dødelighed på grund af denne influenza B-type var usædvanlig høj (ref: WHO). Der blev derfor indkøbt et antal 4-valente vacciner til det danske influenzavaccinationsprogram. De 4-valente vacciner blev reserveret til personer op til 59 år med kronisk eller alvorlig sygdom, svær overvægt samt til gravide efter en vurdering fra Sundhedsstyrelsen om, at disse risikogrupper vil have mest gavn af de 4-valente vacciner. Personer over 59 år blev tilbudt en 3-valent vaccine, da influenza B normalt primært rammer børn og yngre voksne, og da man formodede at mange ældre ville være immune overfor den influenza B-type som er inkluderet i den 4-

valente vaccine på grund af den høje forekomst af denne type influenza blandt ældre i sæsonen 2017/2018.

WHO anbefaler nu, at man tilbyder de 4-valente vacciner, og derfor tilbydes alle i målgrupperne dette fra denne influenzasæson (2019/20) (ref: WHO 2012 34581)

Høringsversion

## 2. Influenzarelateret sygdomsbyrde i Danmark

Bliver man syg med influenza skyldes det en infektion i luftvejene med influenzavirus. Den tilbagevendende vinterinfluenza kaldes sæsoninfluenza og optræder typisk i bølger af seks til ti ugers varighed, oftest i perioden fra december til marts. Tidspunktet, omfanget og alvorligheden af sæsoninfluenzaen varierer fra år til år og selvom sæsoninfluenzaen vender tilbage hver vinter, bliver man ikke syg hvert år.

I dette kapitel beskrives karakteristika for influenzavirus og sygdommen influenza, samt den influenzarelaterede sygdomsbyrde i Danmark. Herefter beskrives forebyggelse og behandling af influenzasygdom, herunder influenzavaccinen og dens forventede kliniske effekt ved brug i befolkninger.

### 2.1. Influenzavirus

Der findes overordnet tre forskellige typer influenzavirus hos mennesker: A, B og C. Det er hovedsageligt influenza A og influenza B, som forårsager sygdom hos mennesker, og som er årsag til den årlige sæsoninfluenza, mens influenza C kun giver anledning til almindelige forkølelseslignende infektioner. Influenza A har været årsag til de fleste større epidemier.

Influenza A har to overfladeproteiner – hæmagglutinin (H) og neuramidase (N), som forekommer i forskellige varianter, hvorved influenza A kan inddeles i subtyper afhængigt af hvilken variant af H og N som findes på overfladen. Der kendes aktuelt 18 varianter af H og 11 varianter af N. De influenza A-subtyper, der typisk giver sæsoninfluenza blandt mennesker, er influenza A H1N1 og influenza A H3N2.

Influenzavirus er en ustabil virus og forandrer sig derfor hyppigt. Forandringer i overfladeproteinerne H og N er årsag til influenzaepidemier, fordi forandringerne betyder, at der ofte opstår nye antigene varianter, som befolkningen ikke er immune overfor (ref. Bek. 988).

Mutationer i virussens arvemateriale kan ske både i influenza A og B. Disse mutationer kaldes for *drift* og medfører ændringer i virussens overfladeprotein. Drift giver anledning til de ovenfor nævnte antigene varianter. Indimellem kan der ske større ændringer i arvematerialet. Dette fænomen kaldes for *shift*, og resulterer i helt nye subtyper, hvor H og N er fundamentalt forandrede. De antistoffer og den immunitet, der findes i befolkningen, beskytter ikke mod sådanne helt nye typer af influenzavirus, og disse kan derfor sprede sig uhindret og være årsag til influenzapandemier.

WHO overvåger den globale udbredelse af influenzavirus i samarbejde med de enkelte lande, og udsender hvert år i februar anbefalinger for, hvilke influenzavirus man bør vaccinere imod i den kommende influenzasæson. Anbefalinger for hvilke influenzavirus vaccinen bør indeholde for den nordlige halvkugle i den aktuelle sæson 2020/21 kan ses på WHO's hjemmeside (ref.WHO 2020-2021 north34579).

## 2.2. Influenzasygdom

Da influenzavirus hele tiden forandrer sig, forårsager sæsoninfluenzaen hvert år betydelig sygdom. Særligt blandt ældre personer, børn, gravide og personer med kronisk sygdom, er der en øget risiko for at influenza kan udvikle sig til en alvorlig sygdom eller medføre komplikationer. Under en influenzaepidemi ses typisk en stigning i hospitalsindlæggelser og overdødelighed, særligt blandt ældre personer med kroniske sygdomme.

Influenzavirus smitter fra person til person ved dråbe- eller kontaktsmitte. Dråbesmitte sker fra person til person via små dråber fra luftvejene, som spredes via fx hoste og nys. Kontaktsmitte sker via overflader med virus på som man rører ved, og derefter rører sig i næse, øjne eller mund.

På verdensplan skønner man, at influenza hvert år er årsag til alvorlig sygdom hos 3-5 millioner mennesker, samt forårsager 290.000 - 650.000 dødsfald på grund af luftvejskomplikationer (ref.Iuliano 2018). Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Sygdomme (ECDC, European Center for Disease Prevention and Control) vurderer, at sæsoninfluenza hvert år forårsager 15.000-70.000 dødsfald i Europa (ref.ECDC Fact.34580).

I Danmark estimerer Statens Serum Institut (SSI) hvert år antallet af dødsfald, som sker på grund af influenzasygdom. I de foregående tre influenzasæsoner har SSI gennemsnitligt registreret en influenzaoverdødelighed på 1.454 dødsfald per år som følge af influenzasygdom (ref. SSI.Influ.sæson 2019/20.35145). Antallet af dødsfald varierer betydeligt fra år til år og afhænger blandt andet af de influenzavirus typer og subtyper, der flourer og befolkningens immunitet overfor disse.

Influenza er således en sygdom, som har store sundhedsmæssige konsekvenser, særligt i situationer, hvor der opstår nye subtyper, der kan forårsage pandemier. WHO har udviklet en global influenza-strategi for perioden 2019-2030 med henblik på at styrke det nationale og globale pandemiberedskab, samt at forbedre forebyggelsen og monitoreringen af sæsoninfluenza i alle lande (WHO, Global 2019-20130.34581).

### 2.2.1. Sygdomsforløb og komplikationer til influenzasygdom

For langt de fleste mennesker, er der kun en lille risiko for alvorlig sygdom ved influenza. I ukomplicerede tilfælde er varigheden af influenzasygdom typisk op til én uge, men følges ofte af én til to uger med træthed og almen utilpashed. De typiske symptomer er høj feber, kulderystelser, hovedpine, muskelsmerter og symptomer fra øvre luftveje såsom

forkølelssymptomer, tør hoste og halssmerter. Hos børn er mavesmerter og opkastninger desuden hyppige symptomer.

De mere alvorlige forløb af influenza skyldes oftest infektion i de nedre luftveje enten på grund af primær influenzalungebetændelse eller på grund af bakteriel lungebetændelse, som kan opstå som en komplikation til influenza. Belastningen af lungefunktionen kan være farlig i sig selv, men kan også føre til en belastning af hjertet. Dette kan være kritisk for personer, der i forvejen er svækket, herunder fx ældre personer eller personer med kronisk lunge- eller hjertesygdom. Hos børn er mellemørebetændelse en hyppig komplikation til influenza. I sjældne tilfælde kan influenzasygdom medføre påvirkning af hjernen i form af hjernebetændelse (encephalitis) eller hjernehindebetændelse (meningitis).

Sygdomsbyrden relateret til sæsoninfluenza afhænger både af den cirkulerende influenzavirus, faktorer hos det enkelte individ, og andre udefrakommende faktorer, fx adgang til sundhedsydelser. Komplikationerne kan potentielt forekomme hos alle, men indlæggelser er mest almindelige hos ældre personer, der er fyldt 65 år samt hos børn under et år. Omfanget af alvorlige komplikationer afspejler sig i væsentlige stigninger i antallet af hospitalisindlæggelser og influenzarelaterede dødsfald i løbet af influenzasæsonen, hvor der især ses en overdødelighed hos ældre personer, der er fyldt 65 år (ref. Vestergaard 2017, Nielsen 2019).

### 2.2.2. Personer med øget risiko for et alvorligt sygdomsforløb

Der kan være mange forskellige årsager til, at nogle personer har en øget risiko for at udvikle alvorlig influenzasygdom og komplikationer i sygdomsforløbet. WHO udgav i 2012 en statuspublikation, som beskriver, hvilke kroniske sygdomme og helbredsforhold, som gør, at man tilhører en risikogruppe. Publikationen er udarbejdet på baggrund af rådgivning fra WHO's strategiske rådgivende ekspertgruppe om immunisering (SAGE) og eksterne eksperter<sup>7</sup>. Følgende risikogrupper er defineret:

- Ældre personer (normalt 65 år og ældre)
- Personer med kroniske sygdomme
  - kroniske luftvejssygdomme (fx KOL eller astma)
  - hjerte-kar-sygdom (fx iskæmisk hjertesygdom)
  - metaboliske sygdomme (fx diabetes)
  - leversygdomme
  - kronisk nyresygdom (fx nyresvigt)
  - kroniske neurologiske sygdomme (fx cerebral parese)
  - svær overvægt (BMI over 40)
  - andre sygdomme som medfører svækket immunitet (medfødt eller erhvervet), fx behandling med kemoterapi
- Raske gravide
- Børn under fem år (særligt under to år).

Nedenfor følger en nærmere beskrivelse af de enkelte risikogrupper.



### **Ældre personer, der er fyldt 65 år**

Ældre personer har en øget risiko for indlæggelse og influenzarelateret død i influenza-sæsonen. En systematisk oversigtsartikel viser, at ældre personer, der er fyldt 65 år har 4,65 gange øget risiko for at blive indlagt på grund af sygdom med influenza (OR: 4,65 (95 % CI: 1,74-12,41)) og næsten tre gange øget risiko for at dø af influenza i forhold til personer under 65 år (OR: 2,95 (95 % CI: 1,53-5,70)) (ref.Mertz 2013). Det sås også i sæsoninfluenzaen i 2017/2018 i Europa, hvor den influenzarelaterede overdødelighed var på 118 per 100.000 blandt personer, der var fyldt 65 år, sammenlignet med en influenzarelateret dødelighed på 25 per 100.000 i hele befolkningen (ref. Nielsen 2019). Den influenzarelaterede overdødelighed varierer dog betydeligt over influenzasæsoner og mellem lande (ref.vestergaard 2017, Nielsen 2011, Nielsen 2019).

Det er særligt luftvejskomplikationer, som forårsager overdødelighed blandt ældre. Yderligere har ældre på plejehjem en øget sygelighed og dødelighed ved influenzasygdom, og de udgør derfor en særlig risikogruppe (ref. Gaillat 2009). Det estimeres, at det årlige gennemsnitlige antal influenzarelaterede dødsfald på grund af luftvejskomplikationer i Europa er på 6.566 antal dødsfald for personer mellem 65 til 74 år, og 27.509 for personer over 74 år. Risikoen er således stigende med alderen og markant forøget hos den ældste del af befolkningen (Iuliano 2018).

Tidligere har man vurderet, at det primært er influenza A virus, der kan forårsage et alvorligt sygdomsforløb hos ældre, men i 2017/18 var influenzasæsonen domineret af influenza B virus, hvor der også var en betydelig influenzarelateret overdødelighed blandt ældre.

### **Personer med kronisk sygdom**

Kroniske sygdomme kan medføre en øget risiko for alvorlig influenzasygdom, og blandt disse udgør personer med kronisk lunge- og hjertesygdom én af de største risikogrupper i befolkningen. Der er påvist øget risiko for influenzarelateret hospitalsindlæggelse og intensiv behandling hos personer med kronisk lungesygdom. I en metaanalyse har man til gengæld ikke kunne påvise en signifikant overdødelighed blandt personer med kronisk lungesygdom (ref.Mertz 2013). I samme metaanalyse finder man desuden, at personer med kronisk hjertekarsygdom har øget influenzarelateret dødelighed, øget risiko for lungebetændelse og øget risiko for indlæggelse og respiratorbehandling på sygehus (ref.Mertz 2013).

### **Gravide**

Gravide har en øget risiko for alvorlig sygdom i forbindelse med influenzasygdom (ref.Neuzil 1998), og influenzasygdom hos gravide kan medføre komplikationer hos fostret såsom for tidlig fødsel og nedsat fødselsvægt (ref. Nunes 2016). Et dansk studie fra 2019 viser, at gravide reducerer deres risiko for at få influenza med 64 % (95% CI: 29 % til 82 %) ved at blive influenzavaccineret, og at spædbørn under seks måneder af mødre, der er blevet influenzavaccineret under graviditeten, har 57 % (95% CI: 25 % til 75 %) lavere risiko for at blive syge af influenza (ref.Mølgaard-Nielsen 2019). Virkningen hos spæd-

børn kan både skyldes, at antistoffer overføres fra moderen til spædbarnet, samt at moderens risiko for at få influenza og smitte sit barn efter fødslen er mindre, når hun er vaccineret.

### Børn

Børn rammes oftere af influenza end voksne, og det er i høj grad smitte blandt børn, der holder influenzaen i omløb i befolkningen. Det skyldes, at børnene har en lavere immunitet over for influenza, da de har været mindre eksponeret for influenzavirus end voksne. Førskole- og skolebørn smittes hyppigst, og det vurderes at 30-50 % af dem bliver smittet under en epidemi. Samtidig udskiller børnene virus i længere tid og i større mængder end voksne, og de udgør derfor en væsentlig smitekilde i forhold til overførsel af smitte til resten af befolkningen (ref. Reichert 2001).

Influenza er ofte en godartet infektion hos i øvrigt raske børn, men hos en lille andel af de smittede børn ses alvorlige influenzarelaterede komplikationer. De hyppigste komplikationer er primær viruslungebetændelse eller sekundær bakteriel lungebetændelse og mellemørebetændelse samt forværring af astma (ref. Poeling 2006).

I influenzasæsoner ses der en stigning i ambulante besøg på hospitalerne og hospitalsindlæggelse blandt børn, og både retrospektive og prospektive undersøgelser viser, at en betydelig del af sygdomsbyrden er influenzarelateret (ref. Izurieta 2000, Neuzil 2000, Ploin 2003, Grijalva 2006, Heikkinen 2004). I en systematisk oversigtsartikel fra 2012 konkluderes ligeledes, at den influenzarelaterede sygdomsbyrde hos børn i vesteuropæiske lande er betydelig, men på grund af store forskelle i studierne var det ikke muligt at foretage en metaanalyse (ref. Antova 2012).

Risikoen for alvorlig influenzasygdom hos børn er størst hos børn under seks måneder. De hyppigste komplikationer er lungebetændelse, sepsis, og akut respiratorisk distress syndrome (ARDS). I USA har man overvåget den influenzarelaterede børnedødelighed gennem en længere årrække (Ref. Shang 2018)<sup>24</sup>. I perioden 2010-2016 finder man gennemsnitligt 113 dødsfald pr. år hos børn under 18 år svarende til en gennemsnitlig årlig influenzarelateret dødelighed på 0,15 pr. 100.000 børn. Hos børn under seks måneder er den influenzarelaterede dødelighed på 0,66 pr. 100.000 børn, og hos børn i alderen seks til 23 måneder er dødeligheden 0,33 pr. 100.000 børn. Sammenlignet med børn i alderen 13-17 år, har børn under seks måneder således en mere end seks gange øget risiko og børn i alderen seks til 23 måneder har en mere end tre gange øget risiko for at dø af influenza. Halvdelen af børnene var ikke i en risikogruppe.

### Sundhedspersonale

Blandt sundheds- og plejepersonale er der en øget risiko for infektion med influenzavirus (ref. Lietz 2016, Jenkin 2019). Yderligere viser studier, at hovedparten af sundhedspersonalet vil være smittede uden at have symptomer (ref. Kuster 2011). Dermed øges også risikoen for, at sundhedspersonale overfører smitte til sårbare patienter og borgere. WHO anbefaler derfor, at alle lande har nationale influenzavaccinationsprogrammer målrettet til sundhedspersonale.

Et nyligt systematisk oversigtsstudie viser, at studier af influenza og vaccinationseffekt blandt sundhedspersonale er meget forskellige og ofte af lav kvalitet, men at resultaterne samlet set understøtter, at der er evidens for en effekt af influenzavaccination af sundhedspersonale<sup>26</sup>.

### 2.3. Influenzarelateret sygelighed og dødelighed i Danmark

SSI varetager overvågningen af influenzarelateret sygelighed og dødelighed i Danmark, og på baggrund af denne er det muligt at vurdere alvorligheden af hver enkel influenzasæson. Overvågningen består af registrering af:

- 1) Influenzalignende sygdom (ILS) i befolkningen
- 2) Laboratorieverificerede influenzatilfælde
- 3) Antal indlæggelser og dødsfald forårsaget af influenza

Udover at vurdere alvorligheden af influenzasæsonen, har overvågningen også til formål at vurdere, hvornår influenzasæsonen starter og slutter og at undersøge hvilke typer, subtyper og antigene varianter af influenzavirus, som cirkulerer i den pågældende sæson. Derudover er det muligt at vurdere effektiviteten af influenzavaccinen i hver enkelt influenzasæson samt at identificere særlige risikogrupper ved at koble data fra forskellige registre.

Nedenfor følger en beskrivelse af de tre forskellige typer influenzaovervågninger.

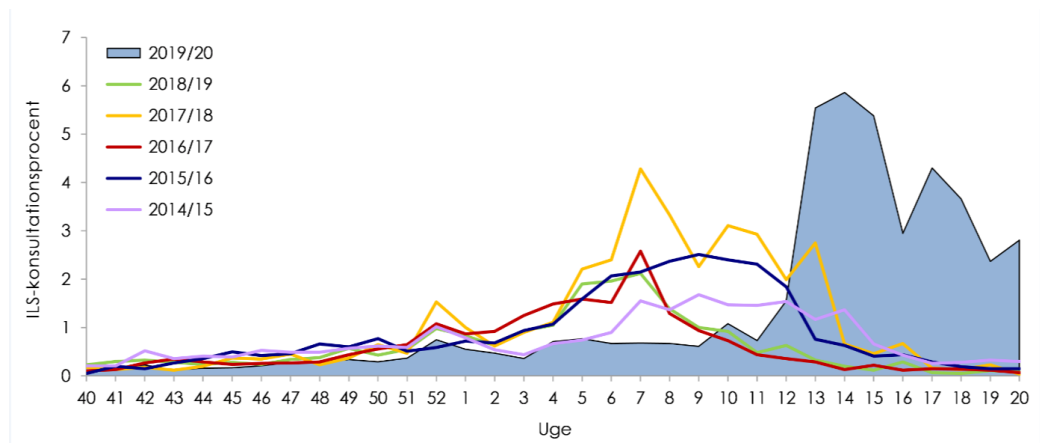
#### 2.3.1. Influenzalignende sygdom (ILS)

Information om ILS i befolkningen indsamles direkte fra de danske borgere, via indberetninger fra de praktiserende læger og gennem overvågning af vagtlægernes aktivitet inkl. akuttelefonen 1813. På denne måde fås et bredt billede af sygdomsbyrden i befolkningen – også i den del af befolkningen, der ikke kontakter egen læge ved ILS.

Forekomsten af ILS i den generelle befolkning overvåges ved hjælp af Influmeter, hvor frivillige borgere hver uge i influenzasæsonen rapporterer om de har haft ILS. Derudover rapporterer de praktiserende læger via den såkaldte sentinelovervågning hver uge i influenzasæsonen antallet af patienter med ILS. Kriterier for indberetning af ILS er pludselig opstået sygdom med feber, muskelsmerter og symptomer fra luftvejene. Lægerne foretager også podninger fra personer med klinisk mistanke om influenza, som bruges til at isolere og karakterisere sæsonens influenzavirus. Sentinelovervågningen er baseret på frivillig deltagelse fra praktiserende læger. Overvågning af ILS via vagtlægerne og akuttelefonen 1813 fungerer året rundt.

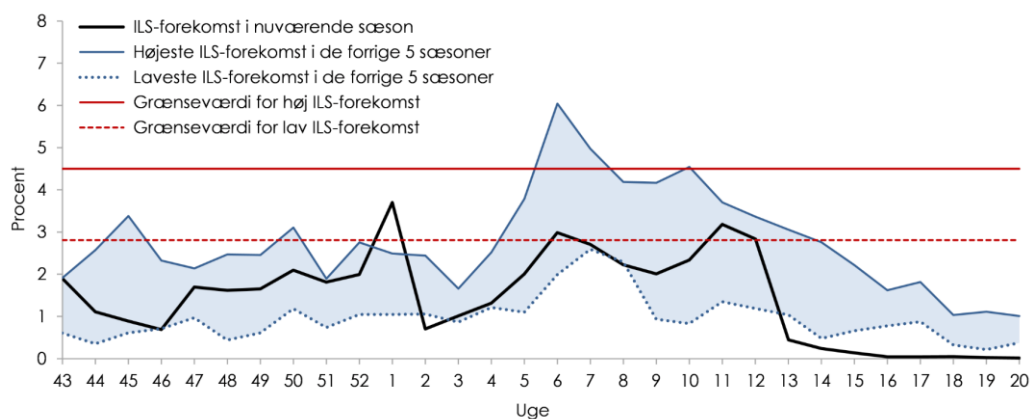
I Figur 1 ses forekomsten af ILS indrapporteret via sentinelovervågningen i influenzasæsonen 2019/20 sammenlignet med de seneste fem sæsoner (ref. SSI sygdomsforekomst.2018-19 35095) Sammenlignet med tidligere sæsoner var influenzaaktiviteten lav i hele sæsonen indtil uge 11-12, hvorefter der sås en kraftig stigning i aktiviteten samtidig

med at sentinelsystemet blev udvidet til at omfatte COVID-19 symptomer. Stigningen fra uge 11-12 skyldes derfor ikke influenza, men formentlig i højere grad smitte med COVID-19.



Figur 1. Influenzaaktivitet i sentinelovervågning i sæson 2019/2020 sammenlignet med de fem forrige sæsoner<sup>1</sup>.

I Figur 2 vises en opgørelse over influmeterovervågningen i influenzasæson 2019/2020. I perioden oktober til marts 2019 deltog ca. 900 personer, men i de efterfølgende måneder blev influmeter udvidet til også at omfatte rapportering af COVID-19 symptomer, og deltagerantallet steg til ca. 35.000. Sæsonvariationen var den samme som i de foregående år, og det højeste antal tilfælde af ILS blev rapporteret i uge 52, hvor ca. 4 % rapporterede om symptomer svarende til ILS. På baggrund af de smittereducerende tiltag i forbindelse med COVID-19, skete der et markant fald i indrapporteringen hen mod slutningen af sæsonen, og sæsonen endte med det laveste antal deltagere med ILS, set inden for de seneste seks år.

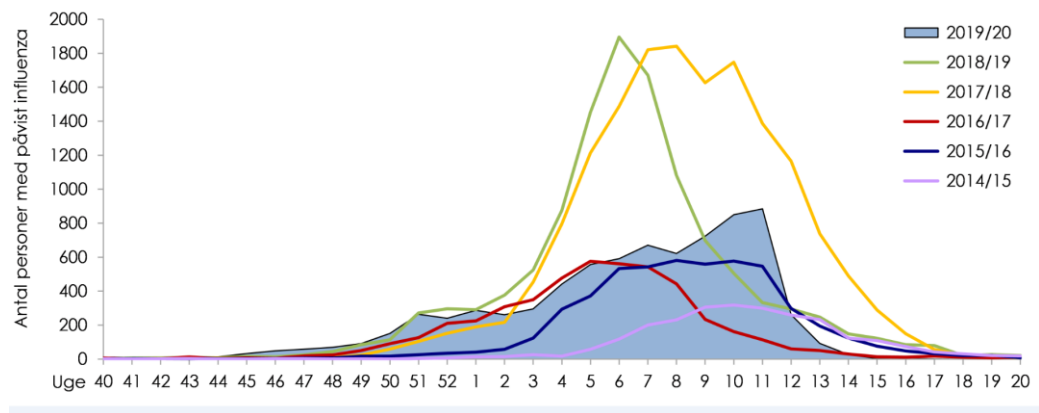


Figur 2. Andelen af Influmeterdeltagere med influenzalignende sygdom i sæson 2019/2020, den højeste og laveste rapporterede forekomst i sæson 2013/14 - 2018/19, fordelt på uge, samt grænseværdi.

### 2.3.2. Laboratorieverificerede influenzatilfælde

Forekomsten af laboratorieverificerede influenzatilfælde hos patienter overvåges via Den Danske Mikrobiologidatabase (MiBa), hvor antallet af patienter, der er testet positive for influenza A eller B virus, registreres fra alle landets mikrobiologiske afdelinger. Et udsnit af de positive prøver sendes til det Nationale Influenza Centers laboratorium hos SSI, til yderligere undersøgelse med henblik på fx subtypebestemmelse, antigen karakterisering og resistens overfor antivirale midler.

Figur 3 viser antallet af laboratorieverificerede influenzatilfælde i sæsonen 2019/2020 sammenlignet med de foregående fem sæsoner (ref.SSI influ. 2019-20. 35145). Sæsonen 2019/2020 har været atypisk sammenlignet med tidligere influenzasæsoner grundet effekten af smittereducerende tiltag og en generel nedlukning af samfundet på grund af COVID-19. I 2019/2020 blev der konstateret 7.575 laboratorieverificerede tilfælde af influenza, svarende til 11 % af de testede (10 % influenza A og 1 % influenza B), men antallet af influenzatilfælde falder meget pludseligt fra 20% influenzapositive i uge 11 til under 1 % i uge 14, hvilket illustrerer den markante effekt de smittereducerende tiltag havde. Til sammenligning er der i 2018/19 fundet 11.645 laboratorieverificerede tilfælde af influenza, svarende til 20 % af de testede, og i 2017/2018 var 29 % af de testede personer positive for influenzavirus.

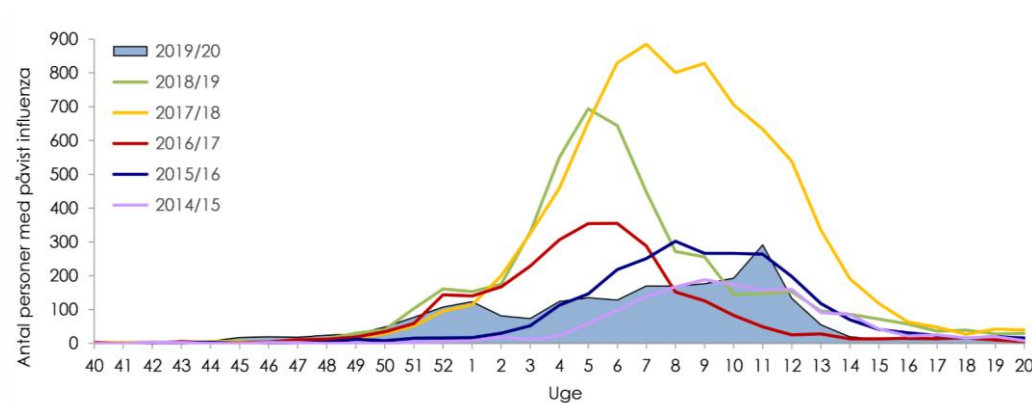


Figur 3. Laboratoriepåvist influenza i sæson 2019/20 sammenlignet med de fem forrige sæsoner<sup>29</sup>.

### 2.3.3. Influenzaindlæggelser og dødsfald

I Danmark overvåges forekomsten af influenzarelaterede indlæggelser og dødsfald via samkørsel af forskellige registre. Patienter med laboratorieverificeret influenza identificeres i MiBa og efterfølgende kan oplysninger om hospitalsindlæggelse, intensiv terapi og andre sygdomme hentes fra Landspatientregisteret. Oplysninger om dødsfald 30 dage efter påvisning af influenza hentes fra CPR-registret. SSI overvåger også den generelle dødelighed i befolkningen sammenholdt med oplysninger om influenzaaktiviteten, da borgere kan dø af influenza uden at komme i kontakt med sundhedsvæsenet. Ved hjælp af statistiske modeller kan det vurderes, hvor stor en del af overdødeligheden der skyldes influenza. Endelig er det muligt at sammenholde ovenstående oplysninger om laboratoriepåvist influenza, influenzarelaterede indlæggelser og dødsfald med oplysninger om, hvorvidt patienterne er vaccinerede mod influenza via Det Danske Vaccinationsregister (DDV).

I Figur 4 ses antallet af indlagte patienter med påvist influenza i sæson 2019/20 sammenholdt med de fem forrige sæsoner (ref. SSI influ.2019-20. 35145). Igen er det en usædvanlig influenzasæson – i hele sæsonen er der få indlagte patienter med influenza, og fra uge 11 ses et drastisk fald i antallet af influenzaindlæggelser som en effekt af smittereducerende tiltag i forbindelse med COVID-19. En opgørelse fra SSI viser, at den mediane alder blandt indlagte patienter med influenza er 62 år. I alt har 87 % underliggende risikofaktorer; fx har 59 % kronisk lungesygdom, 47 % er over 64 år, 37 % har hjertekar-sygdom, og 13 % havde diabetes. Størstedelen af de indlagte patienter (69 %) er ikke registreret som influenzavaccineret forud for sæsonen.



Figur 4. Patienter med påvist influenza indlagt på hospital i sæson 2019/20 sammenholdt med de fem forrige sæsoner<sup>29</sup>.

Den influenzarelaterede overdødelighed i en given sæson udregnes som observeret dødelighed i befolkningen fratrasket den forventede dødelighed. Overdødeligheden sammenholdes med oplysninger om influenzaaktiviteten og antallet af laboratorieverificerede influenzatilfælde i sæsonen. På den måde kan det estimeres, hvor stor en del af overdødeligheden, som er relateret til influenza. Fordelen ved denne beregningsmetode er, at uregistrerede influenzarelaterede dødsfald dermed også indgår i beregningen.

I Danmark har overdødeligheden relateret til influenza været svingende i de seneste sæsoner. Af Tabel 1 fremgår, at influenzaoverdødeligheden for sæson 2019/2020 blev estimeret til 119 personer, hvilket er en meget mild sæson sammenlignet med influenzaoverdødeligheden i tidligere sæsoner. I 2018/19 blev influenzaoverdødeligheden således estimeret til 790 personer og i sæsonen 2017/18 til 2.822 personer. I sæsonen 2017/18 blev der registreret en øget influenzaoverdødelighed i store dele af Europa (i alt 152.000 influenzarelaterede dødsfald) sammenlignet med de foregående år (ref.Nielsen 2019).

Tabel 1. Estimerede influenzarelaterede overdødelighed i de seneste 6 influenzasæsoner.

Sæson	Dominerende virus	Overdødelighed (antal personer)	Overdødelighed (pr. 100.000 pr. år)
2014/15	A (H3N2)	822	15 (13-16)
2015/16	A (H1N1) + B	474	8 (7-10)
2016/17	A(H3N2)	751	13 (12-14)
2017/18	B + A(H1N1)	2822	49 (47-51)
2018/19	A(H1N1) + A(H3N2)	790	14 (12-15)
2019/20	A(H1N1) + A(H3N2)	119	3 (1-5)

I Tabel 2 fremgår overdødeligheden for sæson 2013/14 til 2018/19 opgjort på aldersgrupper, og det ses at overdødeligheden er markant større i gruppen af ældre personer, der er fyldt 65 år. Særligt i sæson 2017/18 ses en markant overdødelighed, hvilket er uventet, fordi sæsonen er domineret af influenza B som ofte menes at forårsage mindre alvorlig sygdom, og primært rammer børn. Overdødeligheden blandt personer over 64 år blev registreret i hele Europa (ref.Nielsen 2019)<sup>6</sup>.

Tabel 2. Estimeret influenzaoverdødelighed fordelt på sæson og alder i de foregående seks sæsoner.

Sæson <sup>1</sup>	0-4 år		5-14 år	
	Antal personer	Overdødelighed <sup>2</sup>	Antal personer	Overdødelighed <sup>2</sup>
2013/14	24	7,9 (7,9-7,9)	2	0,3 (0,0-1,1)
2014/15	2	0,5 (0,0-2,2)	5	0,7 (0,7-0,7)
2015/16	12	4,2 (1,7-7,5)	2	0,3 (0,3-0,3)
2016/17	36	12,1 (8,2-16,6)	1	0,1 (0,1-0,1)
2017/18	24	7,9 (5,4-10,65)	5	0,8 (0,4-1,3)
2018/19	1	0,3 (0,0-0,7)	8	1,2 (0,6-1,9)

Sæson	15-64 år		≥ 65 år	
	Antal personer	Overdødelighed <sup>2</sup>	Antal personer	Overdødelighed <sup>2</sup>
2013/14	9	0,3 (0,3-0,3)	1	0,1 (0,1-0,1)
2014/15	84	2,3 (1,7-3,0)	724	68,3 (61,5-75,2)
2015/16	107	2,9 (2,2-3,7)	416	38,4 (32,7-44,4)
2016/17	17	0,5 (0,5-0,5)	767	69,5 (62,8-76,5)
2017/18	232	6,3 (5,6-7,0)	2488	221,0 (212,6-229,6)
2018/19	195	5,3 (4,6-6,0)	543	47,5 (42,7-52,5)

1. Sæson defineret som uge 40 til uge 20 det efterfølgende år

2. Overdødelighed defineret som antal døde per 100.000 per år (95% CI)

## 2.4. Forebyggelse af influenzasygdom

Influenza smitter ved dråber og kontakt. Hygiejniske tiltag som, at vaske hænder, holde afstand, hoste i ærmet og holde sig hjemme i tilfælde af symptomer på sygdom er effektive i forebyggelse af influenza.



Vaccination mod influenza er et af de vigtigste forebyggende tiltag mod influenzasygdom. Den vaccine som aktuelt benyttes i Danmark består af fire forskellige komponenter af inaktiverede influenzavirus (influenza A virus subtyperne H1N1pdm09 og H3N2, samt influenza B virus linjerne Yamagata og Victoria), som er fremstillet ved dyrkning af virus i hønseæg. Vaccinationen gives som indsprøjtning i en stor muskel eller underhuden. Der findes også en vaccine, som består af levende svækkede stammer af influenzavirus, og som gives via spray i næseborene. Denne vaccine er godkendt til vaccination af børn fra to år til og med 17 år, men anvendes på nuværende tidspunkt ikke i Danmark. Denne type vaccine må ikke gives til patienter med et svækket immunforsvar, da den indeholder levende svækket virus, og dermed kan forårsage influenzasygdom hos immunsvækkede. Der kan findes mere information om de influenzavacciner, som denne MTV omhandler i kapitel 3.

Hvert år i februar måned udgiver WHO anbefalinger for, hvilke influenzatyper sæsonens vaccine bør indeholde for, at man med størst mulig sandsynlighed rammer de influenzatyper, som vil cirkulere i den kommende influenzasæson. I sæsonen 2020/2021 har WHO anbefalet en inaktiveret 4-valent influenzavaccine for den nordlige halvkugle, som beskytter mod følgende virusstammer: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1), A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), B/Washington/02/2019 (B/Victoria), B/Phuket/3073/2013 (ref. WHO recom.2020-2021. 35103) (B/Yamagata). Anbefalingerne er baseret på en analyse af, hvilke influenzatyper der cirkulerer globalt, og hvordan det forventes, at udbredelsen af disse vil være. Da der hvert år må foretages ændringer af vaccinen for, at den er tilpasset til de aktuelle cirkulerende virus, og da den beskyttende virkning af vaccinen begynder at aftage efter seks måneder, er det nødvendigt at gentage influenzavaccinationen hvert år inden influenzasæsonen starter for at sikre den bedste forebyggelse.

Ud over vaccination har visse antivirale midler, de såkaldte neuraminidase-hæmmere, også vist sig at have en forebyggende effekt over for influenzavirus (ref. Jefferson 2014). Dette anbefales ikke som generelt forebyggende tiltag i Danmark. Dansk Infektionsmedicinsk Selskab har i samarbejde med andre faglige selskaber udarbejdet retningslinjer for håndtering af influenza (ref. DK infek.Retningslinje 2018). Heri anbefales behandling med neuraminidase-hæmmere kun i visse tilfælde ved verificeret eller mistænkt influenzasygdom enten hos personer, der er indlagt på hospital eller personer, der har et svækket immunforsvar, mens forebyggende antiviral behandling af asymptomatiske personer, der har været udsat for smitte ikke anbefales.

#### 2.4.1. Inflenzavaccination i Danmark

Inflenzasæsonen i Danmark forløber typisk i perioden december til marts, og det anbefales derfor at vaccinere i oktober-november lige før influenzasæsonen. Sundhedsstyrelsen anbefaler at følgende risikogrupper vaccineres, inden influenzasæsonen starter:

- Ældre personer, der fyldt 65 år.

- Personer med kroniske sygdomme der kan give øget risiko for alvorligt forløb af influenzasygdom (fx KOL eller astma).
- Personer med svær overvægt med BMI over 40.
- Gravide efter 12 uge.
- Personer med andre alvorlige sygdomme som på baggrund af en lægelig vurdering har øget risiko for et alvorligt forløb af influenzasygdom.
- Personer som er i husholdning med svært immunsupprimerede patienter hvor der på baggrund af en lægelig vurdering er indikation for influenzavaccination.

I bekendtgørelse om gratis influenzavaccination fremgår de specifikke målgrupper, der er omfattet af tilbuddet om gratis influenzavaccination<sup>32</sup>. Disse inkluderer personer med:

- lungesygdom fx KOL eller astma,
- hjerte-kar-sygdomme (undtaget isoleret forhøjet blodtryk),
- diabetes 1 eller 2 (sukkersyge),
- medfødt eller erhvervet immundefekt,
- påvirket respiration på grund af nedsat muskelkraft,
- kronisk lever- og nyresvigt
- andre kroniske eller alvorlige sygdomme, hvor tilstanden ifølge en lægelig vurdering medfører, at influenza udgør en alvorlig sundhedsrisiko.

WHO udgav i 2012 anbefalinger for, hvilke persongrupper man anbefaler, at de respektive lande inkluderer i de nationale influenzavaccinationsprogrammer. De danske anbefalinger på området er i overensstemmelse med WHO's anbefalinger, bortset fra at WHO også anbefaler vaccination af børn i alderen 6-59 måneder (ref.WHO positionpaper 2012.330). I Danmark tilbydes fra sæsonen 2020/21 også vaccination af sundhedspersonale for at forebygge influenzarelateret sygdom under COVID-19 epidemien. WHO overvåger medlemslandenes nationale influenzavaccinationsprogrammer og en opgørelse viser, at en stor del af de europæiske lande ikke har anbefalinger for influenzavaccination af børn (ref WHO nat.influ -35106), mens hovedparten anbefaler vaccination af sundheds- og plejepersonale (ref. WHO Nat.influ – 35107). WHO betragter sundhedspersonale som en vigtig prioriteret gruppe for influenzavaccination, både med henblik på selvbeskyttelse og opretholdelse af sundhedsydelse under influenzaepidemier, men også for at reducere smitteoverførsel til personer i øget risiko for et alvorligt sygdomsforløb, hvis de rammes af influenza (ref. WHO positionpaper 2012. 330).

Der er i nogle tilfælde forskel på, hvilke vaccintyper sundhedsmyndigheder i de forskellige lande anbefaler. Tidligere har de fleste lande primært anbefalet vaccination med inaktiverede 3-valente eller 4-valente influenzavacciner. Anbefalingen af, hvilken vaccination der skal gives til de enkelte risikogrupper, bygger på en vurdering om, hvordan det bedste immunrespons opnås hos den enkelte gruppe. Nogle lande er nu også begyndt at anbefale brug af nyere vaccintyper, som potentielt kan forbedre immuniteten hos visse risikogrupper. Det drejer sig om følgende:

- Inaktiverede 3-valente eller 4-valente adjuverede influenzavacciner, der ud over virusantigener også indeholder hjælpestof (adjuvans), der forstærker immunresponsen.
- Inaktiverede 3-valente eller 4-valente højdosis influenzavacciner: vacciner, der indeholder en højere mængde af virusantigener, og dermed kan forstærke immunresponsen.
- Inaktiverede cellebaserede 3-valente eller 4-valente influenzavacciner: vacciner, der er dyrket i celler i stedet for hønseæg, hvilket medfører at virus ændrer sig mindre i dyrkningsprocessen, og dermed stemmer bedre overens med de influenzavirus som cirkulerer i befolkningen.
- Levende svækkede 3-valente eller 4-valente influenzavacciner: indeholder levende svækkede viruspartikler og gives typisk som næsespray.

For yderligere information om de enkelte vacciner henvises til kapitel 3.

WHO anbefaler, at alle ældre personer vaccineres mod influenza, samt at man stiler mod en vaccinationsdækning på mindst 75%. De fleste lande anbefaler som i Danmark, vaccination af ældre, der er fyldt 65 år, men anbefalede vaccinetyper varierer mellem landene. Mens man i Danmark tilbyder vaccination med en 4-valent inaktiveret influenzavaccine, anbefaler man fx i Storbritannien, at ældre personer, der er fyldt 65 år enten vaccineres med en 3-valent højdosis eller adjuveret inaktiveret influenzavaccine (ref. Joint com. 2019). En oversigt over anbefalede vaccinationstyper i udvalgte lande til ældre personer kan ses i Tabel 3.

I Danmark tilbydes øvrige risikogrupper på nuværende tidspunkt en 4-valent inaktiveret vaccine, mens man fx i England vurderer, at den 4-valente inaktiverede standardvaccine er ligeværdig med den cellebaserede 4-valente inaktiverede vaccine til personer mellem 9 og 64 år i risikogrupperne (ref. Joint com. 2019).

WHO anbefaler, at børn under to år vaccineres med en 3-valent inaktiveret vaccine i to doser, og til børn i aldersgruppen to til fem år foretrækkes vaccination med en levende svækket vaccine (ref. WHO global influ. 2019). I USA anbefaler the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), at alle børn over seks måneder vaccineres og, at særligt aldersgruppen fra seks måneder til fem år prioriteres (ref. Grohskopf 2019). Storbritannien er et af de få lande, hvor man har et nationalt influenzavaccinationsprogram til børn. I sæsonen 2020/21 tilbydes influenzavaccination til alle børn i alderen 2-11 år, men en trinvis implementering af et vaccinationsprogram til børn begyndte allerede i 2013. JCVI anbefaler vaccination med en levende svækket 4-valent influenzavaccine på baggrund af en formodet bedre effekt hos små børn, samt formodet bedre beskyttelse mod influenzastammer, som muterer.

I Finland har man siden 2007 tilbudt vaccination med en inaktiveret influenzavaccine til børn i alderen seks måneder til tre år (ref. Salo 2006). I 2015 skiftede man strategi på baggrund af et ønske om at øge vaccinationsdækningen, og man introducerede en levende svækket 4-valent influenzavaccine til programmet således, at alle børn over to år

enten kunne få en levende svækket vaccine som næsespray eller den traditionelle inaktiverede vaccine. Muligheden for at vælge en levende svækket vaccine som næsespray førte forventeligt til en øget vaccinationsdækning (ref. FHI influ vac cover.35140).

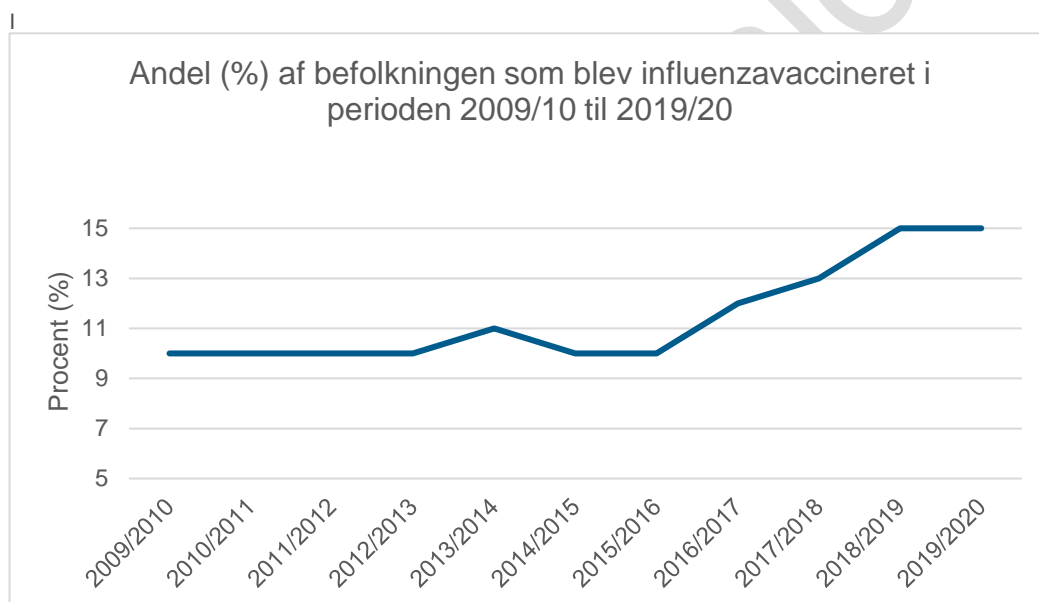
Tabel 3: Anbefalede vaccinetyper for henholdsvis ældre som er fyldt 65 år og børn i udvalgte lande

Land	Anbefalede vaccinationer til ældre	Anbefalede vaccinationer til børn
<a href="#">England</a> <sup>36</sup>	>65 år: Adjuveret eller højdosis 3-valent inaktiveret influenzavaccine	2-16 år: Levende svækket influenzavaccine anbefales.
<a href="#">USA</a>	>50 år: Alle inaktiverede vacciner inkl. højdosis og adjuverede vacciner anbefales som ligeværdige.	Alle børn >6 måneder (især 6 måneder til 5 år): 4-valent inaktiveret vaccine anbefales til børn i alderen 6 måneder til 2 år. Inaktiveret vaccine eller levende svækket vaccine til børn over 2 år.
<a href="#">Australien</a> <sup>39</sup>	>65 år: Adjuveret eller højdosis 3-valent inaktiveret influenzavaccine.	6 måneder til 6 år: 4-valent inaktiveret vaccine.
<a href="#">Canada</a> <sup>40</sup>	>65 år: Inaktiveret højdosis influenzavaccine.	2-5 år: 4-valent inaktiveret vaccine anbefales til børn i alderen 6 måneder til 2 år. Inaktiveret vaccine eller levende svækket vaccine til børn over 2 år.
<a href="#">Sverige</a> <sup>41</sup>	>65 år: 4-valent inaktiveret influenzavaccine tilbydes	Kun børn i risikogruppe (4-valent inaktiveret vaccine)
<a href="#">Norge</a> <sup>42</sup>	>65 år: 4-valent inaktiveret vaccine tilbydes	Kun børn i risikogruppe (4-valent inaktiveret vaccine)
<a href="#">Finland</a> (ref: 35097 FHI)	>65 år: 4-valent inaktiveret vaccine tilbydes	6 måneder til 6 år: 4-valent inaktiveret vaccine anbefales til børn i alderen 6 måneder til 2 år. Levende svækket vaccine til børn over 2 år.

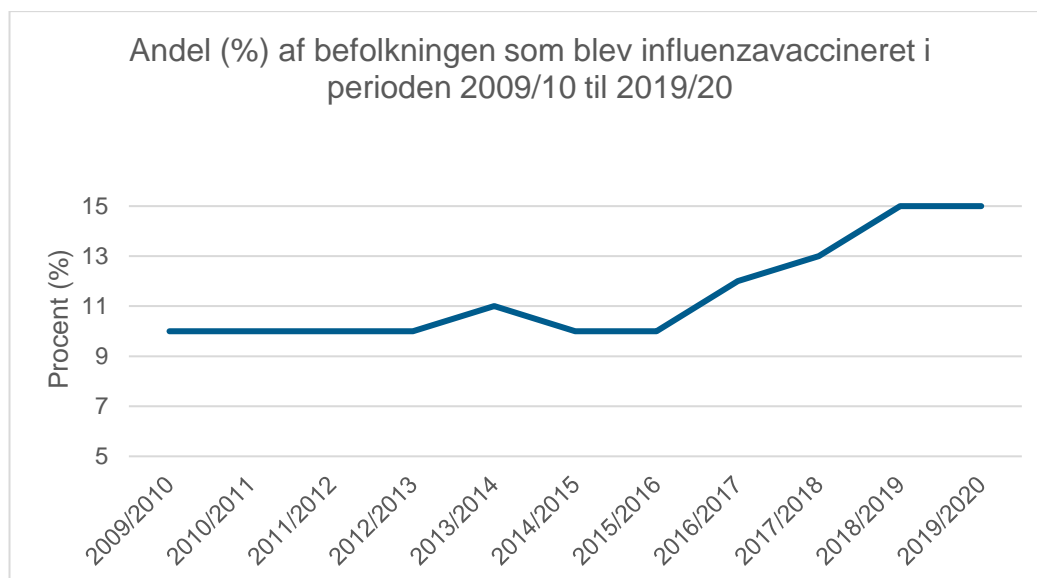
## 2.4.2.

### 2.4.3. Udbredelse af influenzavaccination i Danmark

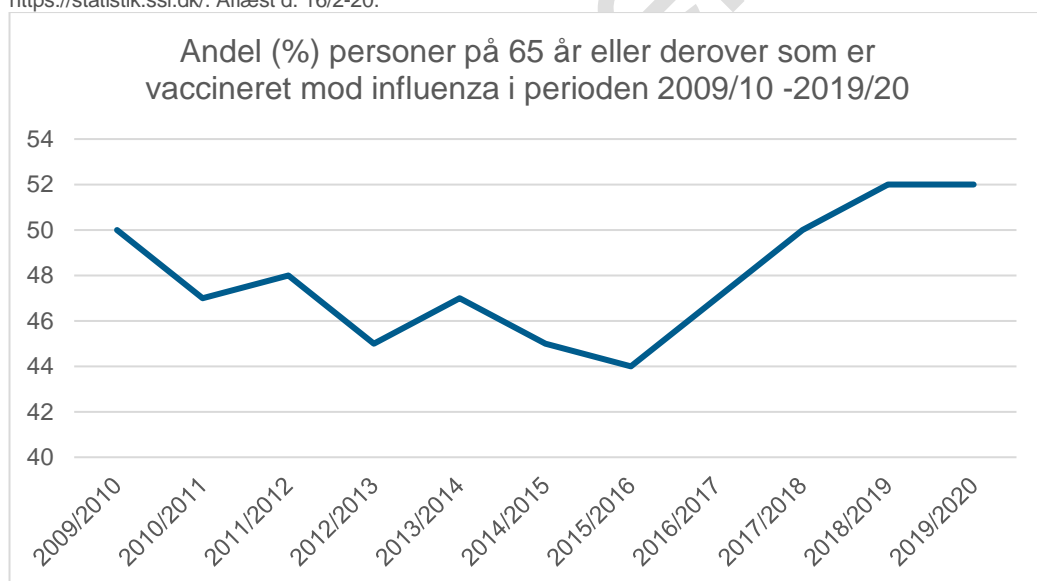
I Danmark har der de seneste år været en stigende tilslutning til sæsonvaccination mod influenza. Antallet af borgere, der vaccineres, registreres i Det Danske Vaccinationsregister (DDV). Fra d. 15. november 2015 har alle læger haft pligt til at indberette alle givne vaccinationer i DDV, og pr. 1. februar 2017 er rettighederne blevet ændret således, at alle autoriserede sundhedspersoner kan registrere givne vaccinationer. Derudover er det muligt at indhente oplysninger om influenzavaccinationer fra ydelsesregisteret i Sundhedsdatasstyrelsen. Dette register modtager data angående influenzavaccinationer, der er givet til risikogrupper som en del af det gratis influenzavaccinationsprogram og som er afregnet elektronisk med regionerne. Vaccinationerne er registreret på individniveau og kan være givet af både praktiserende læger, apoteker eller vaccinationsklinikker.



Figur 5 ses den samlede andel af befolkningen, der blev vaccineret mod sæsoninfluenza i perioden 2010/11 til 2019/20.

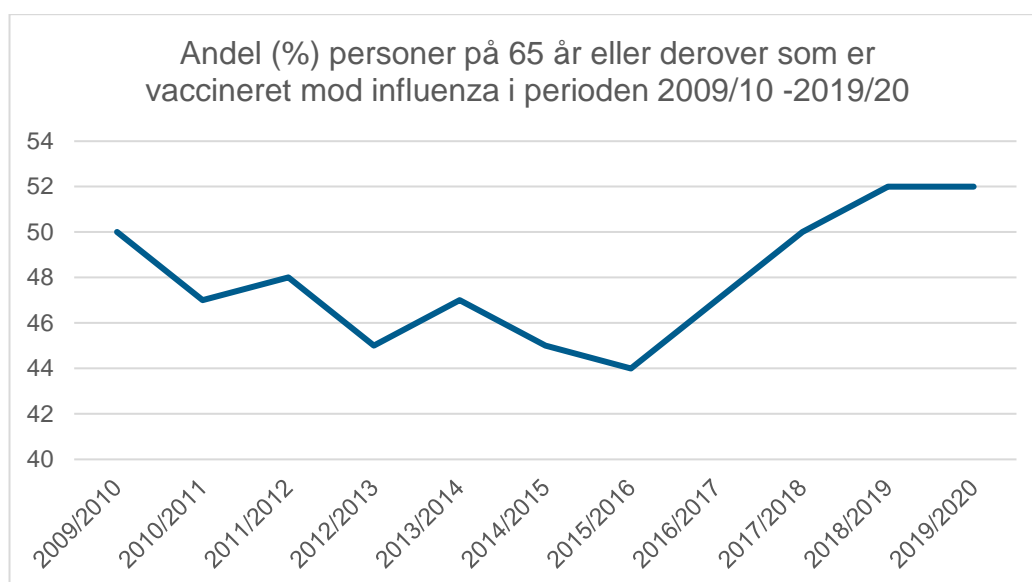


Figur 5. Andel af befolkningen som blev vaccineret mod sæsoninfluenza i perioden 2010/11 til 2019/20<sup>43</sup>  
<https://statistik.ssi.dk/>. Aflæst d. 16/2-20.



Figur 6 viser, at vaccinationsdækningen blandt ældre personer, der er fyldt 65 år har været svingende, men over en 10-årig periode er der registreret stigende tilslutning fra 44 % i 2015/16 til 52 % i 2019/20 (ref. SSI opgør.2019/20). Der ses geografiske forskelle i tilslutningen til vaccinen blandt de ældre, og i sæsonen 2019/20 er der på kommuneplan registreret en tilslutning svingende fra 40 % til 59 %, med generelt størst tilslutning blandt ældre, der bor i eller tæt på større byer.

WHO anbefaler en vaccinationsdækning på 75 % hos ældre, der er fyldt 65 år og personer med kronisk sygdom, og der er derfor fortsat behov for en indsats for at øge tilslutningen til sæsoninfluenza-vaccination i Danmark.



Figur 6. Andel af personer på 65 år eller derover som er vaccineret mod sæsoninfluenza i perioden 2010/11 til 2019/20<sup>43</sup>. Aflæst 11/9-20.

I Tabel 4 ses det, at der også er flere der bliver vaccineret mod influenza i de øvrige risikogrupper som fx kronisk syge og gravide gennem de forrige fem sæsoner (ref. SSI Andel vacc. 2020- 35111).

Tabel 4. Antal personer i udvalgte risikogrupper som er vaccineret mod sæsoninfluenza i de sidste 5 sæsoner.

	Fyldt 65 år	Kronisk syge	Gravide	Kontakter til immunsvækkede
<b>2018-2019</b>	588.078	131.387	16.912	4.021
<b>2017-2018</b>	554.242	111.605	13.384	3.094
<b>2016-2017</b>	428.684	108.315	8.058	2.255
<b>2015-2016</b>	434.196	104.400	7.467	2.102
<b>2014-2015</b>	448.894	105.130	5.551	2.114

#### 2.4.4. Effektivitet af influenzavacciner

Effektiviteten af en influenzavaccine afhænger af flere ting, som bl.a. egenskaber ved influenzavirus, selve vaccinen (fx højdosis eller adjuveret vaccine) og faktorer hos de personer som bliver vaccineret (fx alder, tidligere immunitet, kroniske sygdomme og behandling med visse lægemidler). Når der vurderes estimater over effektiviteten af en vaccine afhænger det desuden af, hvordan vaccinstudier designes og gennemføres. Den estimerede effektivitet kan også afhænge af, hvordan man definitorisk vælger at registrere influenzasygdom – den såkaldte case definition. I nogle studier benyttes laboratorieverificeret influenzasygdom som mål for influenzavaccineeffektivitet, mens andre studier benytter mere uspecifikke mål som fx influenzalignende sygdom.

Den variation, man ser i vaccineeffektiviteten mellem sæsonerne, kan i mange tilfælde forklares med, at der i nogle influenzasæsoner vil være uoverensstemmelse mellem de influenzavirus varianter og/eller subtyper som man vaccinerer imod, og de varianter og subtyper som ender med at cirkulere blandt befolkningen i den givne sæson (ref Osterholm 2012). Graden af overensstemmelse mellem virus i vaccinen og cirkulerende virus defineres som "vaccinemat". Jo bedre match der er, des bedre effektivitet af vaccinen.

I Danmark beregnes influenzavaccineeffektiviteten ved at koble oplysninger om prøver undersøgt for influenza fra den mikrobiologiske database MiBa (dvs. laboratorieverificeret influenza) med vaccinationsdata fra DDV og influenzavirustypedata fra Det Nationale Influenza Center. Estimaterne bliver justeret for alder, køn, underliggende sygdom og kalendermåned, hvorved man forsøger at minimere påvirkningen fra andre faktorer, som kan have betydning for influenzavaccineeffektiviteten.

I sæsonen 2019/20 blev vaccineeffektiviteten beregnet til 56 % (95 % CI: 46-65%) blandt alle patienter, der kontaktede en praktiserende læge, og 40 % (95 % CI: 27-51%) blandt patienter der blev indlagt på hospital (ref. Rose 2020). Effektiviteten var forventeligt højere blandt de yngre aldersgrupper, der kontaktede en praktiserende læge med 95 % vaccineeffektivitet (95 % CI: 67-99 %) blandt de 0-17 årige og 40 % (95 % CI: 18-67 %) blandt personer, der er fyldt på 65 år. Vaccineeffektiviteten varierede desuden efter type af influenza.

I Tabel 5 ses den beregnede influenzavaccineeffektivitet hos personer, der er fyldt 65 år i perioden 2013/14 til 2018/19 (beregninger fra SSI).

Tabel 5. Influenzavaccineeffektivitet hos personer på 65 år eller der over. \*95 % CI.

Sæson	2013/14	2014/15	2015/16	2016/17	2017/18
VE	39 %	26 %	30 %	11 %	28 %
95% CI	(17-55 %)*	(12-37 %)	(21-39 %)	(2-20 %)	(23-32 %)



## 3. Teknologi: Vaccination mod influenza

I dette kapitel beskrives først de forskellige typer influenzavacciner samt erfaringerne med brug af dem, herunder hvilke vacciner, der er godkendt på verdensplan samt hvilke, der er markedsført i Danmark. Herefter følger en beskrivelse af virkningen af vaccinerne og sikkerheden ved brug af de enkelte vacciner blandt risikogrupperne.

### 3.1. Vaccinetyper

Vacciner mod influenza kan grupperes i forskellige typer afhængig af sammensætning, dyrkningsmetode af virus og hvor mange influenzatyper, de er virksomme overfor (valens). Nedenfor er angivet vaccinetyper som er beskrevet i denne MTV.

- Inaktiverede 3-valente eller 4-valente influenzavacciner: indeholder bestanddele (antigener) fra tre eller fire forskellige virusstammer (en influenza A subtype H1N1-stamme, en influenza A subtype H3N2-stamme og stammer af én eller to influenza B virus linjer (B/Yamagata og B/Victoria).
- Inaktiverede 3-valente eller 4-valente adjuverede influenzavacciner: vacciner, der ud over virusantigener også indeholder hjælpestof (adjuvans), der forstærker immunresponsen.
- Inaktiverede 3-valente eller 4-valente højdosis influenzavacciner: vacciner, der indeholder en højere mængde af virusantigener, og dermed kan forstærke immunresponsen.
- Inaktiverede cellebaserede 3-valente eller 4-valente influenzavacciner: vacciner, der er dyrket i celler i stedet for hønseæg, hvilket medfører at virus ændrer sig mindre i dyrkningsprocessen, og dermed stemmer bedre overens med de influenzavirus som cirkulerer i befolkningen.
- Levende svækkede 3-valente eller 4-valente influenzavacciner: indeholder levende svækkede viruspartikler.

De inaktiverede vacciner indeholder ikke hele funktionelle viruspartikler, men kun bestanddele af virus (antigener). Der kan være tale om enten hele og ødelagte viruspartikler (split virion) eller oprensede overfladeproteiner (overfladeantigener). Inaktiverede vacciner indeholder ikke arvemateriale (RNA) og kan således ikke dele sig og forårsage influenzainfektion. Levende svækkede vacciner indeholder hele viruspartikler, der er behandlet således, at de ikke kan forårsage infektion hos raske individer. Hos personer med svært nedsat immunforsvar kan levende svækkede vacciner dog i sjældne tilfælde forårsage infektion. Levende svækkede vacciner må desuden generelt ikke gives til gravide pga. en mulig risiko for påvirkning af fosteret. De cellebaserede vacciner er dyrket i celler, mens alle de øvrige vacciner er dyrket i hønseæg.

### 3.2. Godkendte vacciner

Der er p.t. 11 forskellige sæsoninflenzavacciner, der har markedsføringstilladelse i Danmark og dermed kan markedsføres. De enkelte godkendte vacciner fremgår af Tabel 6 sammen med oplysninger om sammensætning, dosis og hvilke aldersgrupper, de er godkendt til brug hos. Det er dog kun enkelte af vaccinerne, som aktuelt markedsføres i Danmark.

Den 3-valente adjuverede influenzavaccine Fludac® er godkendt til markedsføring i Danmark, men vaccinen markedsføres ikke aktuelt. Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) har desuden d. 26.marts 2020 anbefalet, at der gives markedsføringstilladelse til en 4-valent adjuveret influenzavaccine (Fludac Tetra®), men vaccinen er endnu ikke tilgængelig og bliver først endeligt godkendt når der foreligger markedsføringstilladelse fra Europa-Kommissionen.

I Danmark findes der ingen 3-valente højdosis vacciner, som har markedsføringstilladelse, men en 3-valent højdosis vaccine (Fluzone high dose®) har været godkendt til brug i USA siden 2010 og i Storbritannien siden 2019. Den 3-valente højdosis influenzavaccine, bliver tilbudt til personer, der er fyldt 85 år, i influenzasæsonen 2020/2021. Eflulda® er en 4-valent højdosis vaccine, som blev godkendt til markedsføring i Danmark d. 24. april 2020. Det forventes dog først at den 4-valente højdosis influenzavaccine bliver tilgængelig og markedsført i Europa fra sæsonen 2021/22.

Tabel 6. Inflenzavacciner med markedsføringstilladelse i Danmark

Vaccine	Dosis	Aldersgrupper	Bemærkninger
<b>3-valente influenzavacciner (standarddosis)</b>			
<b>Afluria®</b>	0,5 mL i.m./s.c.*	5 år og derover	Markedsføres ikke p.t. Godkendt til gravide.
<b>Agrippal®</b>	0,5 mL i.m./s.c.* (til børn 6-35 mdr. kan gives 0,25 mL)	6 mdr. og derover	Markedsføres ikke p.t. Godkendt til gravide.
<b>Influvac®</b>	0,5 mL i.m./s.c.* (til børn 6-35 mdr. kan gives 0,25 mL)	6 mdr. og derover	Markedsføres ikke p.t. Godkendt til gravide.
<b>Preflucel®</b>	0,5 mL i.m.	18 år og derover	Producenten trak vaccinen fra markedet i 2011 pga. øget forekomst af bivirkninger, bl.a. alvorlige allergiske reaktioner, der

			<p>skyldtes forhold i produktionen. Ikke markedsført siden.</p> <p>Influenzavirus dyrket i cellekulturer.</p> <p>Godkendt til gravide.</p>
<b>Adjuverede 3-valente influenzavacciner</b>			
<b>Fluad®</b>	0,5 mL i.m.	65 år og derover	Markedsføres ikke p.t.
<b>Fluad Tetra®</b>	0,5 mL i.m.	65 år og derover	Markedsføres ikke p.t.
<b>Højddosis 4-valente influenzavacciner</b>			
<b>Efluelda®</b>	0,7 mL i.m.	65 år og derover	<p>Markedsføres ikke p.t.</p> <p>Godkendt til gravide.</p>
<b>4-valente influenzavacciner (standarddosis)</b>			
<b>Fluarix Tetra®</b>	0,5 mL i.m.*	6 mdr. og derover	<p>Markedsføres ikke p.t.</p> <p>Godkendt til gravide.</p>
<b>Flucelvax Tetra®</b>	0,5 mL i.m.	9 år og derover	<p>Markedsføres ikke p.t.</p> <p>Influenzavirus dyrket i cellekulturer.</p> <p>Godkendt til gravide.</p>
<b>InfluvacTetra®</b>	0,5 mL i.m./s.c.*	3 år og derover	<p>Markedsføres i Danmark.</p> <p>Godkendt til gravide.</p>
<b>VaxigripTetra®</b>	0,5 mL i.m.*	<p>6 mdr. og derover</p> <p>Også godkendt til passiv immunisering af spædbørn op til en alder på 6 måneder fra fødslen efter vaccination af gravide</p>	<p>Markedsføres i Danmark.</p> <p>Godkendt til gravide.</p>
<b>Levende svækkede influenzavacciner</b>			

<b>Fluenz tetra® (nasalspray)<sup>†</sup></b>	0,2 mL (0,1 mL i hvert næsebor) <sup>*</sup>	2-17 år	Markedsføres ikke p.t.
<p><sup>*</sup>Hos børn under 9 år, der ikke tidligere er blevet vaccineret mod influenza, skal der gives en ekstra dosis mindst 4 uger senere.</p> <p><sup>†</sup>4-valent</p> <p>i.m.: intramuskulær administration (indsprøjtes i en muskel)</p> <p>s.c.: subkutan administration (indsprøjtes i underhuden)</p> <p>I alle vaccinerne anvendes influenzavirus dyrket i hønseæg, undtagen Preflucel og Flucelvax Tetra, hvor der anvendes cellekulturer.</p>			

### 3.3. Baggrund for godkendelsen

De vacciner, der er godkendt til brug i Danmark, er enten vurderet af EMA og efterfølgende godkendt af Europa-Kommissionen eller vurderet og godkendt af Lægemiddelstyrelsen gennem EU's mutual recognition procedure (MRP). Ved MRP opnår producenten primært markedsføringstilladelse i ét EU-land og kan efter ansøgning få godkendelsen anerkendt i andre lande.

For at et lægemiddel kan godkendes, kræver det, at lægemidlet er afprøvet i kliniske forsøg med frivillige forsøgspersoner, hvor virkning og bivirkninger dokumenteres systematisk. Lægemidler kan kun godkendes, hvis lægemiddelmyndighederne vurderer, at fordelene ved brug af lægemidlet opvejer bivirkningerne.

### 3.4. Virkning af vaccinerne påvist i kliniske forsøg

Når myndigheder skal evaluere en ny vaccine og vurdere vaccinenes effekt, bygger det på en vurdering af, hvor god vaccinen er til at forebygge den sygdom eller infektion, som man gerne vil vaccinere imod. I forsøg med vacciner er det dog i praksis ofte ikke muligt direkte at måle vaccinenes beskyttende effekt over for den sygdom, der vaccineres imod. Man benytter derfor indirekte mål, de såkaldte surrogatmål, hvor det skal være dokumenteret eller sandsynliggjort, at der er en klar sammenhæng mellem surrogatmålet og den kliniske effekt.

Som surrogatmål i vaccinstudier anvendes ofte gennemsnitsniveauer af antistoffer efter vaccination (geometric mean titre, GMT) eller andelen af forsøgspersoner, der opnår en signifikant stigning i antistofniveau (serokonversionsrate). Der er ikke entydigt dokumenteret en sammenhæng mellem disse surrogatmål og risikoen for udvikling af influenza, men det antages, at der er en sådan sammenhæng, da dannelsen af antistoffer er et væsentligt element i immunresponsen.

Da influenza er en hyppigt forekommende sygdom, er det dog også muligt at gennemføre forsøg, hvor den kliniske beskyttelse mod influenza dokumenteres direkte i randomiserede kontrollerede forsøg. I disse forsøg sammenlignes forekomsten af influenza over en hel (eller flere) influenzasæson(er), i en gruppe forsøgsparticipanter, der er blevet vaccineret med forekomsten i en kontrolgruppe, der ikke er blevet vaccineret.

Resultaterne af de kliniske forsøg er opsummeret i produktresuméerne for de enkelte vacciner (ref 9: 35139 EMA (ref 10: 35138 LMST). Generelt antages den beskyttende effekt at indtræde to til tre uger efter vaccination, og at den varer i seks til 12 måneder.

### 3.5. Bivirkninger

I de kliniske forsøg, der ligger til grund for godkendelsen af vaccinerne, er der sket en systematisk dokumentation af de reaktioner og symptomer forsøgsparticipanterne oplever under forsøget. Ved at sammenligne med kontrolgruppen kan man vurdere omfanget af bivirkninger relateret til vaccinen. Bivirkningerne, der er registreret i de kliniske forsøg, er opgjort i vaccineres produktresuméer (ref.EMA europe. 35139, LMST, godkendelse. 35138) efter hvor hyppigt de optræder hos forsøgsparticipanterne:

- Meget almindelige ( $\geq 1/10$ )
- Almindelige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )
- Ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )
- Sjældne ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )
- Meget sjældne ( $< 1/10.000$ )

Ud over de bivirkninger der er observeret i de kliniske forsøg, er der også beskrevet formodede bivirkninger observeret i den øvrige befolkning, der er indrapporteret efter vaccinerne er blevet markedsført.

Kliniske forsøg udføres på en afgrænset og relativt velkarakteriseret population og forsøgsparticipanterne i vaccinstudier er ofte raske personer. Når vaccinerne på den baggrund godkendes og markedsføres og efterfølgende gives til større dele af befolkningen, herunder personer med forskellige kroniske sygdomme, kan der opstå bivirkninger, som ikke viste sig under de kliniske forsøg. Derfor er nye vacciner, ligesom alle andre nye lægemidler, underlagt skærpet indberetningspligt. Det betyder, at læger, tandlæger, behandlerfarmaceuter og jordemødre i de første to år fra faktisk markedsføring af et godkendt lægemiddel, bortset fra generiske lægemidler, er påbegyndt, skal indberette alle formodede bivirkninger (bortset fra formodede bivirkninger som følge af medicineringsfejl) hos patienter, som de har i behandling eller har behandlet, til Lægemiddelstyrelsen. For generiske lægemidler er der pligt til at indberette alle alvorlige eller uventede formodede bivirkninger. Lægemiddelstyrelsen kan dog beslutte, at et generisk lægemiddel skal være omfattet af skærpet indberetningspligt.

Herefter omfatter indberetningspligten alle alvorlige eller uventede formodede bivirkninger. Regler om indberetning af formodede bivirkninger er beskrevet i bekendtgørelse nr. 1823 af 15. december 2015 om indberetning af bivirkninger ved lægemidler m.m., som ændret ved bekendtgørelse nr. 1771 af 18. december 2018.

Spontan anmeldte bivirkninger kan ikke umiddelbart opgøres efter hyppighed, da oplysningerne ikke indsamles systematisk, og man ofte ikke kender størrelsen på den population, der har fået lægemidlet. De er derfor angivet som "spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring". Indberetningsdata kan bruges til at sandsynliggøre sammenhængen mellem formodede bivirkninger og lægemidlet, men kan ikke bruges til at konkludere en årsagssammenhæng.

I Tabel 7 er anført bivirkningsprofiler for de vacciner, som på nuværende tidspunkt markedsføres i Danmark, samt vacciner som indgår i den medicinske teknologivurdering. For yderligere oplysninger henvises til produktresuméerne og indlægssedlerne for de enkelte vacciner (ref: 35146, indlægssedel. 35133 EMA, 35147 MRI).

Tabel 7. Bivirkningsprofiler for de vacciner som på nuværende tidspunkt markedsføres i Danmark

<b>Bivirkninger ved InfluvacTetra®* (4-valent influenzavaccine)</b> <b>(voksne)</b>	
Meget almindelige (≥1/10)	Hovedpine <sup>1</sup> , træthed, smerter ved indstiksstedet.
Almindelige (≥1/100 til <1/10)	Svedeture, muskelsmerter, ledsmerter, utilpashed, kulderystelser, lokale reaktioner ved indstiksstedet (rødme, hævelse, blodudtrædning, hård infiltration (induration)).
Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100)	Feber.
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Forbigående nedsat antal blodplader, forbigående lymfekirtelhævelse, allergiske reaktioner der i sjældne tilfælde har ført til shock, lokal blodkarshævelse (angioødem), nervesmerter, føleforstyrrelser, feberkrampe, neurologiske forstyrrelser (såsom hjerne-rygmarvsbetændelse, nervebetændelse og Guillain-Barré syndrom), blodkarsbetændelse (vaskulitis) i meget sjældne tilfælde med forbigående nyrepåvirkning, generaliserede hudreaktioner omfattende kløe, nældefeber eller uspecifikt udslæt.
* Bivirkningsprofilen er delvist baseret på studier og erfaring efter markedsføring med den tilsvarende 3-valente vaccine Influvac	
<sup>1</sup> Almindelig hos ældre ≥ 61 år	
<b>Bivirkninger ved InfluvacTetra®*</b> <b>(børn og unge 3-17 år)</b>	

Meget almindelige ( $\geq 1/10$ )	<p>3-5 år: døsighed, appetitløshed, irritabilitet, lokale reaktioner ved indstiksstedet (smerter, rødme, hævelse, hård infiltration (induration)).</p> <p>6-17 år: hovedpine, mave-tarm symptomer, muskelsmerter, træthed, utilpashed, lokale reaktioner ved indstiksstedet (smerter, rødme, hævelse, hård infiltration (induration)).</p>
Almindelige ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	<p>3-5 år: feber, diarré, opkastning, svedeture, blodudtrædning ved indstiksstedet.</p> <p>6-17 år: feber, ledsmerter, kulderystelser, svedeture, blodudtrædning ved indstiksstedet.</p>
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Forbigående nedsat antal blodplader, forbigående lymfekirtelhævelse, allergiske reaktioner der i sjældne tilfælde har ført til shock, lokal blodkarshævelse (angioødem), nervesmerter, føleforstyrrelser, feberkrampe, neurologiske forstyrrelser (såsom hjerne-rygmarvsbetændelse, nervebetændelse og Guillain-Barré syndrom), blodkarsbetændelse (vaskulitis) i meget sjældne tilfælde med forbigående nyrepåvirkning, generaliserede hudreaktioner omfattende kløe, nældefeber eller uspecifikt udslæt.
* Bivirkningsprofilen er delvist baseret på studier og erfaring efter markedsføring med den tilsvarende 3-valente vaccine Influxac.	
<b>Bivirkninger ved VaxigripTetra® (4-valent influenzavaccine)</b> <b>(voksne)</b>	
Meget almindelige ( $\geq 1/10$ )	Hovedpine, muskelsmerter, smerter på indstiksstedet, utilpashed <sup>1</sup> .
Almindelige ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Feber <sup>2</sup> , kulderystelser, reaktioner ved indstiksstedet (rødme, hævelse, hård infiltration (induration)).
Ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Hævelse af lymfekirtler <sup>3</sup> , svimmelhed <sup>4</sup> , hedeure <sup>5</sup> , diarré, kvalme <sup>6</sup> , træthed, reaktioner på indstiksstedet (blodudtrædning, kløe, varme).
Sjældne ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Overfølsomhed, allergiske reaktioner (udslæt, nældefeber <sup>3</sup> , kløe <sup>2</sup> , generaliseret kløe <sup>3</sup> , allergisk eksem <sup>3</sup> , lokal blodkarshævelse (angioødem) <sup>3</sup> ), døsighed, føleforstyrrelser, åndenød <sup>3</sup> , svedtendens, ledsmerter <sup>3</sup> , fysisk og psykisk træthed (asteni), influenzalignende sygdom, ubehag på indstiksstedet <sup>3</sup> .
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Ingen data, men bivirkninger som observeret ved Vaxigrip kan forekomme.
<sup>1</sup> Almindelig hos ældre > 60 år <sup>2</sup> Ikke almindelig hos ældre > 60 år	

<sup>3</sup> Rapporteret hos voksne 18-60 år <sup>4</sup> Sjældent hos voksne <sup>5</sup> Hos ældre > 60 år <sup>6</sup> Sjældent hos ældre	
<b>Bivirkninger ved VaxigripTetra®</b> <b>(børn og unge 6 måneder-17 år)</b>	
Meget almindelige (≥1/10)	3-17 år: Hovedpine, muskelsmerter, utilpashed, skælven <sup>1</sup> , reaktioner på indstiksstedet (smerter, hævelse, rødme <sup>1</sup> , hård infiltration (induration)) <sup>1</sup> .  6-35 måneder: Hovedpine <sup>2</sup> , muskelsmerter <sup>3</sup> , opkastning, irritabilitet <sup>4</sup> , appetitløshed <sup>4</sup> , reaktioner på indstiksstedet (smerter, rødme), feber, unormal gråd <sup>5</sup> , dødsghed <sup>6</sup> .
Almindelige (≥1/100 til <1/10)	3-17 år: Feber, blodudtrædning ved indstiksstedet  6-35 måneder: Kulderystelser <sup>2</sup> , reaktioner ved indstiksstedet (blodudtrædning, hævelse, hård infiltration (induration)).
Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100)	3-17 år: Nedsat antal blodplader <sup>6</sup> , stønnen <sup>7</sup> , rastløshed <sup>7</sup> , svimmelhed <sup>7</sup> , diarré, opkastning <sup>7</sup> , øvre mavesmerter <sup>7</sup> , ledsmerter <sup>7</sup> , træthed <sup>7</sup> , reaktioner på indstiksstedet (varme <sup>7</sup> , kløe <sup>8</sup> ).  6-35 måneder: Overfølsomhed, diarré.
Sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000)	6-35 måneder: Allergiske reaktioner (som generaliseret hudkløe, udslæt), reaktioner ved indstiksstedet (udslæt, kløe), influenzalig-nende sygdom.
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Ingen data, men bivirkninger som observeret ved Vaxigrip kan forekomme.
<sup>1</sup> Almindelig hos børn 9-17 år <sup>2</sup> Rapporteret hos børn ≥ 24 mdr. <sup>3</sup> Sjældent hos børn < 24 mdr. <sup>4</sup> Sjældent hos børn ≥ 24 mdr. <sup>5</sup> Rapporteret hos børn < 24 mdr. <sup>6</sup> Rapporteret hos et barn på 3 år <sup>7</sup> Rapporteret hos børn 3-8 år <sup>8</sup> Rapporteret hos børn 9-17 år	
<b>Bivirkninger ved Fluad®* (adjuveret 3-valent influenzavaccine)</b>	
Meget almindelige (≥1/10)	Hovedpine, muskelsmerter, ømhed, smerter på indstiksstedet, træthed.
Almindelige (≥1/100 til <1/10)	Kvalme, diarré, opkastning, svedeture, ledsmerter, feber, utilpashed, kulderystelser, lokale reaktioner (rødme, hævelse, blodudtrædning, hård infiltration (induration)).



Ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Udslæt.
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Nedsat antal blodplader (enkelte meget sjældne tilfælde var alvorlige), lymfekirtelhævelse, fysisk og psykisk træthed, influenzalignende sygdom, cellulitislignende reaktion på indstiksstedet (hævelse, smerter og rødme $> 10$ cm varende mere end 1 uge), allergiske reaktioner (inklusive anafylaktisk shock i sjældne tilfælde), lokal blodkarshævelse (angioødem), smerter i lemmerne, muskelsvaghed, nervesmerter, føleforstyrrelser, kramper, hjerne-rygmarvsbetændelse, nervebetændelse, Guillain-Barré syndrom, besvimelse, nærbesvimelse, blodkarsbetændelse (vaskulitis) med forbigående nyrepåvirkning, generaliserede hudreaktioner inklusive erythema multiforme, kløe, nældefeber og uspecifikt udslæt.
<p>* Der er blevet konstateret en højere hyppighed af milde reaktioner (både lokale og systemiske) ved Fluad® i forhold til influenzavacciner uden adjuvans. De fleste reaktioner rapporteret i kliniske studier er milde eller moderate og ophører spontant indenfor 1-2 dage.</p>	
<p><b>Bivirkninger ved Fluzone high-dose®* (3-valent højdosis influenzavaccine)</b> (Der tages forbehold for denne, da det er baseret på den amerikanske produktinformation)</p>	
Meget almindelige ( $\geq 1/10$ )	Hovedpine, muskelsmerter, smerter på indstiksstedet, reaktioner ved indstiksstedet (rødme), muskelsmerter, træthed
Almindelige ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Feber
Ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	
Meget sjældne ( $< 1/10.000$ )	
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Trombocytopeni, lymfadenopati, anafylaksi, urticaria, angioødem, Okulær hyperæmi, Guillain-Barré-syndrom (GBS), kramper, feberkrampe, myelitis (herunder encephalomyelitis og tværgående myelitis), ansigtsparese (Bell's parese), optisk neuritis / neuropati, brachial neuritis, synkope (kort efter vaccination), svimmelhed, paræstesi, vasculitis, vasodilatation / rødmen, dyspnø, faryngitis, rhinitis, hoste, tæthed i halsen, Stevens-Johnson syndrom, pruritus, asteni / træthed, smerter i ekstremiteter, brystmerter, kulderystelser, Opkast, kvalme, diarré, arthralgi
<p><b>Bivirkninger ved Fluenz Tetra®* (levende svækket 4-valent influenzavaccine)</b></p>	
Meget almindelige ( $\geq 1/10$ )	Nedsat appetit, hovedpine, tilstoppet næse/næseflåd, almen sygdomsfølelse
Almindelige ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Muskelsmerter, feber.
Ikke almindelige ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Overfølsomhedsreaktioner (inklusive ansigtshævelse og nældefeber), næseblødning, udslæt.
Meget sjældne ( $< 1/10.000$ )	Anafylaktiske reaktioner.
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Guillain-Barré syndrom, forværring af symptomer ved Leigh syndrom (en medfødt neurodegenerativ sygdom).

* Bivirkningsprofilen er delvist baseret på studier og erfaring efter markedsføring med den tilsvarende trivalente vaccine Fluenz®.	
<b>Bivirkninger ved Flucelvax Tetra® (cellebaseret 4-valent influenzavaccine)*</b>	
Meget almindelige (≥1/10)	Hovedpine <sup>1</sup> , muskelsmerter <sup>1</sup> , lokale reaktioner ved indstiksstedet (smerter, rødme, hård infiltration (induration) <sup>1</sup> ), træthed <sup>1</sup>
Almindelige (≥1/100 til <1/10)	Appetitløshed, kvalme, diarré, opkastning <sup>2</sup> , ledsmerter, hudblødninger (ekchymoser), kulderystelser
Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100)	Feber
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Allergiske eller umiddelbart indsættende overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaktisk shock), føleforstyrrelser, generaliserede hudreaktioner (inklusive hudkløe, nældefeber og uspecifikt udslæt), udtalt hævelse af den injicerede ekstremitet.
* Børn 9-17 år havde generelt højere forekomst af lokale og systemiske bivirkninger end voksne ≥ 18 år.	
<sup>1</sup> Almindelig hos ældre ≥ 65 år	
<sup>2</sup> Ikke almindelig hos ældre ≥ 65 år	

### 3.6. Sikkerhed ved vacciner til personer, der er fyldt 65 år

De adjuverede 3-valente (Fluad®) og højdosis 3-valente (Fluzone high-dose®) influenza-vacciner er godkendt til brug hos ældre personer, der er fyldt 65 år. Vaccinerne er udviklet med henblik på at opnå en øget immunitet og forbedret effektivitet, da standarddosis-vacciner har en lav effektivitet hos ældre. I kapitel 0 gennemgås evidensen for forekomst af alvorlige bivirkninger ved henholdsvis adjuverede og højdosis vacciner sammenlignet med standard vacciner. I gennemgangen er der ikke fundet øget forekomst af alvorlige bivirkninger. Det fremgår dog af produktresuméerne, at man i studier, som ligger til grund for godkendelsen, finder at forekomsten af reaktioner på injektionsstedet (smerter, rødme og hævelse) og systemiske bivirkninger (muskelsmerter, træthed, hovedpine, feber) er højere hos forsøgsparticipanterne, der bliver vaccineret med den adjuverede og højdosis vaccinen sammenlignet med standarddosis vaccinen (ref: 35134 EMC UK, ref: 35135 MRI). I et nyligt publiceret studie fra Australien undersøger man forekomsten af bivirkninger hos ca. 50.000 personer, der bliver vaccineret i sæsonen 2018/19, og finder, at personer, der bliver vaccineret med højdosis-vaccinen rapporterede flere bivirkninger end personer, der bliver vaccineret med den adjuverede vaccine, og at forekomsten af bivirkninger er ens for personer som bliver vaccineret med hhv. en adjuveret og en standard 4-valent vaccine (ref. Pillbury 2020). Antallet af personer, der søger lægehjælp på grund af bivirkninger er dog lav for begge vacciner, og man finder ingen forskel mellem grupperne.

### 3.7. Sikkerhed ved vaccination af gravide og nyfødte

Større studier har ikke vist en øget forekomst af skadelige virkninger hos vaccinerede gravide eller deres fostre, der kan tilskrives vaccination med inaktiverede vacciner (ref. Tamma 2009). Vaccinernes sikkerhed er mest veldokumenteret ved vaccination i 2. og 3. trimester, hvor risikoen for influenzarelaterede komplikationer også er højest, men alle de nævnte inaktiverede standardvacciner er godkendt til brug i hele graviditeten.

Nyfødte har øget risiko for at få influenza. Ingen af vaccinerne er godkendt til brug hos børn under seks måneder, men vaccination af gravide beskytter den nyfødte. Vaxigrip og VaxigripTetra er specifikt godkendt til passiv immunisering af nyfødte ved vaccination af moderen i graviditeten.

### 3.8. Sikkerhed ved vaccination af børn

De 4-valente vacciner InfluvacTetra og VaxigripTetra er godkendt i Danmark til vaccination af børn, der er fyldt tre år. Sikkerhedsstudierne for vaccinerne er beskrevet i produkt-resuméerne. For alle aldersgrupper er smerte på vaccinationsstedet den hyppigste lokale bivirkning, mens døsighed, irritabilitet og tab af appetit er de mest almindelige generelle bivirkninger for børn i alderen fra tre til fem år, og træthed og hovedpine er den mest almindelige bivirkning hos børn i alderen fra seks til 17 år.

Den levende svækkede 4-valente vaccine (Fluenz Tetra®) er godkendt til vaccination af børn i alderen to til under 18 år. Vaccinen må ikke gives til børn, der er allergiske over for de aktive stoffer eller et af de andre indholdsstoffer i vaccinen, gentamicin (en type antibiotika) eller for æg eller æggeproteiner. Vaccinen bør desuden ikke gives til børn med alvorligt svækket immunforsvar (fx børn med akut leukæmi) eller børn, der behandles med immunhæmmende medicin (fx højdosis kortikosteroider), eller med salicylater. Fluenz Tetra® bør desuden ikke gives til børn med svær astma eller kompromitteret vejrtrækning (ref: EMA Fluenz tetra. 35133).

Den mest almindelige bivirkning ved Fluenz Tetra® observeret i kliniske studier er tilstoppet næse/forkølelse, og sikkerhedsprofilen ved vaccinen svarer til den 3-valente levende svækkede vaccine (Fluenz®).

I kapitel 4 gennemgås evidensen for forekomst af alvorlige bivirkninger hos børn på to år og derved, der vaccineres med en levende svækket vaccine sammenlignet med en standard vaccine og hos børn under to år, der vaccineres med en inaktiveret standardvaccine.

## 4. Effekt og sikkerhed – influenzavaccination af målgrupperne

I dette kapitel beskrives effekten og sikkerheden af influenzavaccination i de enkelte målgrupper. Kapitlet tager udgangspunkt i en systematisk litteratursøgning og afslutningsvis opsummeres evidensvurderinger på de enkelte udfaldsmål.

### 4.1. Metode til vurdering af evidensen

Den proces der anvendes til at gennemgå og vurdere kvaliteten af evidensen i indeværende MTV, bygger på GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) metoden (Guyatt, et al. 2008). Det er den samme metode, som anvendes til udarbejdelsen af Sundhedsstyrelsens Nationale Kliniske Retningslinjer. GRADE metoden bygger på en systematisk og transparent proces, der gør det muligt for læseren at følge forløbet fra udvælgelsen af litteratur, til den samlede vurdering af de endelige resultater. Processen starter med formuleringen af fokuserede spørgsmål, som man ønsker besvaret ved en evidensgennemgang. De fokuserede spørgsmål beskriver den population, intervention og sammenligningsgrundlaget, der belyses i evidensgennemgangen, samt hvad man ønsker at måle effekten på (udfaldsmål). De udvalgte udfaldsmål opdeles i kritiske og vigtige, ud fra en vurdering af, hvilke udfaldsmål der er hhv. afgørende (kritiske) og understøttende (vigtige) for en beslutningstagning.

Det fokuserede spørgsmål danner grundlag for en systematisk litteratursøgning, i databaser relevante for det pågældende spørgsmål. Ligeledes danner de fokuserede spørgsmål rammerne for inklusion og eksklusion af den fremsøgte litteratur. Data ekstraheres fra den udvalgte litteratur, og de enkelte studier bliver kvalitetsvurderet (risiko for bias, jf. afsnit 4.3.4). Data samles herefter i metaanalyser således, at hvert udfaldsmål får sin egen metaanalyse, og dermed sit eget overordnede resultat (effekttestimat). Samtidig er risikoen for bias for hver af de inkluderede studier præsenteret i metaanalysen ved brug af farvekoder. Endelig er tiltroen til de fremfundne effektestimater for hvert udfaldsmål vurderet (selv GRADE vurderingen). Tiltroen til estimerne vurderes til at være enten høj, moderat, lav eller meget lav.

For yderligere beskrivelse af GRADE metoden, henvises til publikationer af GRADE-arbejdsgruppen (ref. GRADE. 34547) samt til Sundhedsstyrelsens metodehåndbog for de Nationale Kliniske Retningslinjer (ref. SST Metodehåndbog 2019. 35129).

#### 4.1.1. Fokuserede spørgsmål

I denne MTV har Sundhedsstyrelsen defineret det overordnede formål, og otte specifikke fokuserede spørgsmål er dernæst udarbejdet i samarbejde med arbejdsgruppen. Det overordnede formål med evidensvurderingen er, at:

- vurdere evidensen for effekt og sikkerhed af nye og forbedrede inaktiverede sæsoninflenzavacciner til ældre der er fyldt 65 år eller til andre risikogrupper,
- vurdere evidensen for effekt og sikkerhed af influenzavaccination til raske børn,
- vurdere evidensen for effekt og sikkerhed af influenzavaccination til sundhedspersonale.

De nye og forbedrede influenzavacciner er produceret med henblik på enten at øge immuniteten hos den, der bliver vaccineret (adjuverede eller højdosis vacciner) eller undgå, at virus ændrer sig under produktionen (cellebaserede vacciner). Det er kendt at traditionelle 3- og 4-valente influenzavacciner har lavere effektivitet hos ældre og hos personer med et svækket immunforsvar sammenlignet med raske yngre personer.

Med hensyn til influenzavaccine til raske børn har Sundhedsstyrelsen i samarbejde med arbejdsgruppen besluttet, at man vil vurdere evidensen for effekten af at vaccinere mindre børn op til seks år. Aldersgruppen op til seks år er valgt fordi børn i denne gruppe (især børn under to år) har større risiko for at få et alvorligt forløb af influenzasygdom end de ældre børn, samt at WHO anbefaler vaccination af børn mellem seks måneder og op til seks år (ref: 35130, WHO). Specifikt bliver det besluttet at vurdere effekt og sikkerhed af en inaktiveret influenzavaccine til børn under to år, og en levende svækket influenzavaccine til børn i alderen to til seks år. Aldersinddelingen ved to år bliver valgt fordi den levende svækkede vaccine kun er godkendt til børn over to år. Baggrunden for valget af en levende svækket vaccine er desuden, at man allerede har erfaringer med at implementere vaccinen i børnevaccinationsprogrammet i Storbritannien, samt at vaccinen muligvis yder en bedre beskyttelse af mindre børn end den traditionelle inaktiverede vaccine, særligt hvis der kun gives en enkelt dosis. Derudover bliver det vurderet, at måden vaccinen gives på (næsespray) vil være lettere, og en mere acceptabel løsning for både forældre og børn end en årlig injektionsvaccine.

### Fokuserede spørgsmål

- 1) Hvad er effekten af vaccination med en cellbaseret inaktiveret 4-valent influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner til ældre som er fyldt 65 år?
- 2) Hvad er effekten af vaccination med en cellbaseret inaktiveret 4-valent influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavaccine til personer med kronisk sygdom (ref: 35132, kronisk)?
- 3) Hvad er effekten af vaccination med en cellbaseret inaktiveret 4-valent influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner til gravide?
- 4) Hvad er effekten af vaccination med en 3-valent adjuveret inaktiveret influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner til ældre som er fyldt 65 år?
- 5) Hvad er effekten af vaccination med en højdosis inaktiveret influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner til ældre som er fyldt 65 år?
- 6) Hvad er effekten af vaccinationen med en inaktiveret influenzavaccine til raske børn under to år?

- 7) Hvad er effekten af vaccination med en levende svækket influenzavaccine til raske børn i alderen 2-6 år?
- 8) Hvad er effekten af influenzavaccination af sundhedspersonale?

#### 4.1.2. Udfaldsmål

I samarbejde med arbejdsgruppen er følgende udfaldsmål valgt som relevante udfaldsmål for de fokuserede spørgsmål:

- Dødelig (overdødelighed eller verificerede enkeltstående dødsfald).
- Alvorlige hændelser (serious adverse events (SAE)).
- Alle indlæggelser.
- Influenzarelaterede indlæggelser (laboratorieverificeret eller kodning ved indlæggelse).
- Laboratorieverificeret influenza
- Influenzalungebetændelse (laboratorieverificeret influenza og lungebetændelse).
- Antibiotikaforbrug.
- Sygefravær.
- Reduktion i indlæggelser og dødelighed relateret til andre risikogrupper (indirekte effekt).
- Reduktion i sygelighed og dødelighed relateret til risikogrupper med kontakt til sundhedspersonale (indirekte effekt).

Udfaldsmålene opdeles i kritiske og vigtige, afhængigt af om de er henholdsvis kritiske eller vigtige for en beslutningstagning.

Opdelingen af hvad der anses som kritiske og vigtige udfaldsmål varierer for de enkelte fokuserede spørgsmål (bilag 2). De inkluderede udfaldsmål bliver gennemgået systematisk i resultatafsnittet for de enkelte fokuserede spørgsmål.

#### 4.2. Litteratursøgning

Litteratursøgning til denne MTV er foretaget i henhold til Metodehåndbogen for Udarbejdelse af Nationale Kliniske Retningslinjer (ref: SST metodehåndbog. 35129) og EUnetHTA model vers.3.0. (ref: 35090). Indledningsvis er der søgt efter såkaldt sekundærlitteratur, som omfatter eksisterende MTV-rapporter, kliniske guidelines, konsensusrapporter samt systematiske reviews og metaanalyser. Dernæst er der søgt efter såkaldt primærlitteratur, som omfatter randomiserede kontrollerede forsøg (RCT) samt kohorte og observationelle studier. For de udfaldsmål, hvor der er fundet data i sekundærlitteraturen, er der kun søgt efter yderligere primærlitteratur som er publiceret efter den tidsperiode som er dækket af den sekundære litteratur. Kriterier for litteratursøgningen, herunder årstal, udfaldsmål, population med videre er udvalgt i samarbejde med arbejdsgruppen. Søgetermer samt inklusions- og eksklusionskriterier er tilpasset de enkelte databaser. De specifikke søgestrengene kan tilgås i bilag 1.

#### 4.2.1. Litteratursøgning efter sekundærlitteratur

Første litteratursøgning omfatter sekundærlitteratur, hvor der er søgt efter eksisterende MTV-rapporter, retningslinjer og konsensusrapporter publiceret fra 2008 til 2019, publiceret på enten engelsk, dansk, norsk eller svensk. Herefter er der søgt efter systematiske reviews og meta-analyser. Der er ved brug af relevante søgetermer søgt systematisk efter relevant litteratur i følgende databaser:

- G-I-N international
- NICE (UK)
- TRIP
- SIGN
- HTA Database
- SBU, Sverige
- Socialstyrelsen, Sverige
- Folkhälsomyndigheten, Sverige
- Helsedirektoratet, Norge
- FHI, Norge
- Netpunkt
- Medline (OVID platform)
- Embase (OVID platform)
- Cinahl (EBSCO platform)

Søgning efter systematiske reviews og metaanalyser er foretaget i Medline og Embase, der også inkluderer en søgning efter litteratur publiceret af The Cochrane Collaboration. Søgningen er foretaget i Medline og Embase i perioden 22. maj til 17. juli 2019. For nærmere detaljer, jf. søgeprotokollerne for hhv. eksisterende guidelines og systematiske reviews i bilag 1.

#### 4.2.2. Litteratursøgning efter primærlitteratur

I forbindelse med søgning efter primærlitteratur, er der søgt efter både randomiserede kontrollerede forsøg samt kohorte studier og observationelle studier publiceret på enten engelsk, dansk, norsk eller svensk. Søgningen inkluderer de relevante søgeord "MTV" og "influenza", samt relevante filtre, der begrænser søgningen til randomiserede kontrollerede forsøg, kohorte og observationelle studier. Den systematiske søgning efter primærlitteratur er foretaget i følgende databaser:

- Medline (OVID platform)
- Embase (OVID platform)
- ClinicalTrials.gov (online register over kliniske forsøg)

Søgning efter primærlitteratur er som udgangspunkt foretaget i Medline og i Embase i perioden fra d. 5. til d. 30. september 2019. Hvis der i forbindelse med søgning efter sekundærlitteratur er fundet anvendelige systematiske reviews, som dækker en del af den relevante søgeperiode, er tidsperioden for den efterfølgende søgning efter primærlitteratur tilsvarende blevet justeret. Ovenstående søgning er senere opdateret med en supplerende søgning efter randomiserede kontrollerede forsøg for perioden 2019 til 29. august 2020.



### 4.3. Sortering og udvælgelse af litteratur

Første trin i sorteringen af sekundær- og primærlitteratur er foretaget på baggrund af titel og abstract, hvorefter der er hentet fuldtekstartikler på alle umiddelbart relevante referencer. Alle fuldtekstartikler er gennemgået af to uafhængige fagpersoner, og de enkelte referencer er vurderet på baggrund af inklusions- og eksklusionskriterier for det pågældende fokuserede spørgsmål. Ved uenighed er dette blevet drøftet, indtil der er opnået konsensus. Der er taget stilling til relevansen af de fremsøgte artikler ud fra det enkelte fokuserede spørgsmål. Inklusion af primære studier er som udgangspunkt fokuseret omkring data rapporteret i randomiserede forsøg. Observationelle studier eller kohorte studier er inkluderet i de tilfælde, hvor det ikke var muligt at få svar på udfaldsmålene ud fra de randomiserede forsøg.

#### 4.3.1. Inklusionskriterier

Artikler er inkluderet, hvis de opfylder følgende kriterier:

- Artiklen matcher kravene for population, intervention og sammenligning, specificeret i de enkelte fokuserede spørgsmål.
- Artiklen rapporterer resultater for mindst ét af de specificerede udfaldsmål for det pågældende fokuserede spørgsmål.
- Artiklen er skrevet på engelsk eller et af de skandinaviske sprog.

#### 4.3.2. Eksklusionskriterier

Artikler er ekskluderet, hvis de opfylder et af følgende kriterier:

- Det er et eksperimentelt studie udført på dyr.
- Artiklen matcher ikke det pågældende fokuserede spørgsmål.
- Artiklen rapporterer ikke resultater i et format, der tillader at ekstrahere data der er relevant for det pågældende fokuserede spørgsmål.
- Artiklen rapporterer ikke nogle af de specificerede udfaldsmål for det pågældende fokuserede spørgsmål.
- Artiklen er et observationelt eller kohorte studie, der ikke bidrager med yderligere data på udfaldsmål, som ikke allerede er identificeret i de randomiserede forsøg.

#### 4.3.3. Dataekstrahering

Hvert enkelt studie er gennemgået for relevant data. Data er ekstraheret af én fagperson og efterfølgende verificeret af mindst én anden fagperson. Hvis muligt er data samlet i metaanalyser og efterfølgende præsenteret i evidensstabeller. I de tilfælde, hvor data er af rapporteret på en måde, der ikke kan inkluderes i metaanalyser, er resultaterne beskrevet narrativt.

#### 4.3.4. Risiko for bias - vurdering af kvaliteten af de enkelte studier

Kvaliteten af hvert enkelt studie er vurderet af to personer, der uafhængigt af hinanden vurderer risikoen for bias i de enkelte studier. Bias henviser bl.a. til metodiske fejl, såsom (men ikke afgrænset til) mangelfuldt studiedesign og/eller ufuldstændig data formidling og



analyser. Bias kan i sidste ende medføre en forvrængning af resultaterne, hvormed pålideligheden af resultaterne bliver usikker og dermed påvirkes kvaliteten af evidensen negativt. For randomiserede forsøg er risiko for bias vurderet ved brug af Cochrane 'risk of bias'-værktøj (Higgins 2011), hvor risikoen for bias vurderes til at være enten høj, lav eller usikker. Observationelle studier er vurderet ud fra Cochrane 'risk of bias in non-randomized studies – of intervention (ROBINS-I) værktøj (Sterne 2016), hvormed risikoen for bias bliver vurderet som værende enten lav, moderat, alvorlig eller kritisk.

I de tilfælde, hvor risiko for bias i de enkelte studier allerede er vurderet i den fremsøgte sekundærlitteratur, er denne vurdering anvendt efter at være blevet valideret af en enkelt fagperson.

#### 4.4. GRADE vurdering af den overordnede tiltro til estimerne

Alle resultater er samlet i såkaldte evidenstabeller. Tiltroen til de endelige resultater i metaanalyserne, er blevet vurderet ved brug af GRADE (Guyatt 2008). I GRADE vurderingen tages der stilling til følgende domæner:

- **Graden af risiko for bias:** Dette er en samlet vurdering af bias, hvilket bygger på den vurdering, der er foretaget tidligere i processen ved brug af Cochrane risk of bias værktøjet eller ROBINS-I (punkt 4.3.4).
- **Inkonsistente resultater:** Dette vurderes på hvorvidt data fra de enkelte studier, peger i samme retning i forhold til en given effekt (for/imod).
- **Manglende overførbarhed:** Her overvejes det, om der er studier inkluderet i analysen, som ikke direkte besvarer det pågældende fokuserede spørgsmål.
- **Up præcist effektestimat:** Dette bliver bl.a. vurderet ud fra bredden af konfidensintervallerne samt ud fra en statistisk test kaldet I<sup>2</sup>. Hvis data kun beror på et enkelt studie, vil dette ligeledes have betydning for præcisionen af estimatet.
- **Publikationsbias:** Her vurderes om der kan foreligge en skævvridning i publiceringen af artikler, og om der er én type resultater der hyppigere bliver udgivet frem for andre (oftest negative) resultater.

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

#### 4.5. Resultater

I det følgende beskrives resultaterne for de enkelte fokuserede spørgsmål. Resultaterne beskrives først for de randomiserede forsøg, herefter for de observationelle studier hvorefter der følger en beskrivelse af effekten, tiltro til estimerne, hvorefter evidenstabeller præsenteres. Hvert afsnit slutes af med en sammenfatning for det enkelte fokuserede spørgsmål.

#### 4.5.1. Cellebaseret inaktiveret 4-valent influenzavaccine til ældre personer, der er fyldt 65 år

Her ønskes det belyst, hvad effekten er af vaccination med en cellebaseret inaktiveret 4-valent influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner blandt ældre personer, der er fyldt 65 år.

##### Resultatet af litteratursøgningen

Der er ikke fundet systematiske reviews eller eksisterende metaanalyser, som kan besvare spørgsmålet, men i søgningen efter primærlitteratur er der identificeret to brugbare randomiserede forsøg (Bart 2016; Choi 2017) samt to observationelle studier (Izurieta 2018; Izurieta 2020) (se flowchart i bilag 4). Begge randomiserede forsøg sammenligner den cellebaserede 4-valente vaccine med cellebaserede 3-valente vacciner, og der er ikke identificeret brugbare randomiserede forsøg som sammenligner den cellebaserede 4-valente vaccine med ægbaserede vacciner. Arbejdsgruppen har derfor besluttet at supplere med en litteratursøgning på den 3-valente cellebaserede vaccine sammenlignet med ægbaserede vacciner, idet den 3-valente cellebaserede vaccine har været på markedet i længere tid. Der er ikke fundet brugbare data ifm. den supplerende søgning. Evidensgrundlaget består således af fire studier.

I gennemgangen af studierne, er det muligt at finde data på de kritiske udfaldsmål *dødelighed* og *alvorlige hændelser*, og på det vigtige udfaldsmål *influenzarelaterede indlæggelser* (kodning ved indlæggelse). Det er ikke muligt at finde data på det kritiske udfaldsmål *alle indlæggelser*. Desuden er der ingen data på de vigtige udfaldsmål *influenzarelaterede indlæggelser (laboratieverificeret)*, *laboratieverificeret influenza*, *influenzalungetbetændelse* eller *antibiotikaforbrug*.

##### Randomiserede forsøg

Studiet af Bart et al. (2016) er et multicenter studie (fase 3), og inkluderer 2.680 personer som er fyldt 18 år. Deltagerne inddeles i to aldersgrupper (18-64 år og  $\geq 65$  år). Deltagerne vaccineres med én dosis af enten en cellebaseret 4-valent influenzavaccine eller én af to forskellige cellebaserede 3-valente influenzavacciner. Studiet forløber fra 2013 til 2014, og der rapporteres på immunogenitet (dvs. antistofrespons hos de vaccinerede), bivirkninger samt dødsfald. Studiet af Choi et al. (2017) er ligeledes et multicenter studie (fase 3), og inkluderer 1.503 personer som er fyldt 19 år. Deltagerne inddeles i to aldersgrupper (19-59 år og  $\geq 60$  år). Deltagerne vaccineres med én dosis af enten en cellebaseret 4-valent vaccine eller én af to forskellige cellebaserede 3-valente vacciner. Studiet rapporterer på immunogenitet samt bivirkninger og alvorlige hændelser.

Begge studier vurderes til at have lav risiko for bias (Tabel 8).

##### Observationelle studier

Studiet af Izurieta et al. (2018) er et stort retrospektivt studie, der sammenligner effekten af forskellige typer influenzavaccine blandt mere end 13 millioner personer, der er fyldt

65 år (hhv. 4-valente celle- eller ægbaserede vacciner samt 3-valente ægbaserede højdosis-, adjuverede- eller standarddosis vacciner). Studiet forløber over influenzasæsonen 2017-2018. Studiet rapporterer på influenzarelaterede hospitalsbesøg og indlæggelser samt influenzarelaterede besøg hos egen læge.

Studiet af Izurieta et al. (2020) svarer til ovenstående studie, hvor effekten af vaccinerne sammenlignes for influenzasæsonen 2018-2019. Der rapporteres på influenzarelaterede hospitalsbesøg samt indlæggelser.

Begge studier vurderes til at have alvorlig risiko for bias (bilag 5).

### Effekt af influenzavaccinen og tiltro til estimerne

#### Dødelighed

Resultatet vedrørende det kritiske udfaldsmål *dødelig* stammer fra ét randomiseret forsøg. Analysen viser, at der er én færre per 1000 personer, som dør efter vaccination med en cellebaseret 4-valente vaccine (95 % CI: 7 færre til 16 flere) sammenlignet med en cellebaseret 3-valent vaccine. Bart et al. (2016) rapporterer, at de observerede dødsfald ikke menes at være vaccine-associerede. Resultatet er baseret på et upræcist effektestimat (RR: 0,86, 95 % CI: 0,26-2,80,  $p = 0,80$ , bilag 3), og forskellen er ikke signifikant. I den samlede GRADE vurdering er tiltroen til estimerne moderat, fordi der er nedgraderet for upræcise effektestimer (tabel 8).

Samlet set kan studiet ikke bekræfte en forskel i dødelighed hos personer som er vaccineret med en 4-valent cellebaseret vaccine sammenlignet med en cellebaseret 3-valent vaccine. Der findes ingen randomiserede forsøg som undersøger forskel i dødelighed hos personer som er fyldt 65 år, som vaccineres med en 4-valent cellebaseret vaccine sammenlignet med en ægbaseret standard-vaccine.

#### Alvorlige hændelser

Resultaterne vedrørende det kritiske udfaldsmål *alvorlige hændelser* stammer fra to randomiserede forsøg. Analysen viser, at der er 12 flere per 1.000 personer, der oplever alvorlige hændelser efter vaccination med en cellebaseret 4-valent influenzavaccine (95 % CI: 6 færre til 41 flere) sammenlignet med en cellebaseret 3-valent influenzavaccine. Kun ét af studierne (Bart et al. 2016) finder alvorlige hændelser blandt deltagerne, hvorimod det andet studie rapporterer, at der ikke er observeret alvorlige hændelser i hverken kontrol eller interventionsgruppen. Bart et al. (2016) rapporterer, at de alvorlige hændelser ikke menes at være associeret med vaccinen.

Resultatet er baseret på et usikkert effektestimat, hvilket afspejles i et bredt konfidensinterval (RR: 1,32, 95 % CI: 0,84-2,07,  $p = 0,22$ ), og forskellen er ikke signifikant. I den

samlede GRADE vurdering er tiltroen til estimerne moderat, fordi der er nedgraderet for upræcise effektestimater (tabel 8).

Samlet set kan studierne ikke påvise en øget risiko for alvorlige hændelser ved vaccination med den 4-valente cellebaserede vaccine sammenlignet med den 3-valente cellebaserede vaccine. Der findes ingen randomiserede forsøg som undersøger forskellen i alvorlige hændelser hos personer, der er fyldt 65 år, som vaccineres med en 4-valent cellebaseret vaccine sammenlignet med en ægbaseret standard-vaccine.

### Influenzarelaterede indlæggelser

Resultaterne for det vigtige udfaldsmål *influenzarelaterede indlæggelser*, stammer fra to observationelle studier af Izurieta et al. Det er ikke muligt at inkludere data fra studiet publiceret i 2018 i en metaanalyse, grundet det format resultaterne er afleveret i. Studiet finder, at der er færre influenzarelaterede indlæggelser i gruppen som vaccineres med en cellebaseret 4-valent vaccine sammenlignet med dem som vaccineres med en 4-valent ægbaseret standard-vaccine. Til gengæld er det muligt at inkludere resultaterne fra det nyere studie af Izurieta et al. (2020), og her ses ingen forskel i forekomsten af indlæggelser, når den cellebaserede 4-valente vaccine sammenlignes med den ægbaserede 4-valente vaccine (RR 0.98 95 % CI 0,92 – 1,04, p= 0.47). I den samlede GRADE vurdering er tiltroen til estimerne i begge tilfælde meget lavt, pga. stor risiko for bias, samt at resultaterne stammer fra ét enkelt studie (tabel 9).

### Evidenstabeller

Tabel 8: Randomiserede forsøg vedr. effekten af den cellebaserede inaktiverede 4-valente influenzavaccine til ældre personer, der er fyldt 65 år.

Udfaldsmål	Resultater Relativ risiko (95 % CI)	Effektestimater		Tiltro til estimatet (at det afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Inaktiverede vacciner	Cellebaseret 4-valent vaccine		
<b>Dødelighed (kritisk)</b>	<b>0.86 (95 % CI: 0,26 – 2,8)</b>  Baseret på data fra 1.339 deltagere i 1 studie <sup>1</sup>	9 per 1.000	8 per 1.000	MODERAT  På grund af alvorligt upræcist effektestimat <sup>2</sup>	Den cellebaserede 4-valente vaccine påvirker sandsynligvis ikke dødeligheden sammenlignet med den cellebaserede 3-valente vaccine.
		Forskel: 1 færre per 1.000 (95 % CI: 7 færre til 16 mere)			

Alvorlige hændelser (kritisk)	1.32 (95 % CI: 0,84 – 2,07)  Baseret på data fra 1.639 deltagere i 2 studier <sup>3</sup>	39 per 1.000	51 per 1.000	MODERAT  På grund af alvorligt upræcist effektestimat <sup>4</sup>	Den cellebaserede 4-valente vaccine påvirker sandsynligvis ikke antallet af personer med alvorlige hændelser sammenlignet med den cellebaserede 3-valente vaccine.
		Forskel: 12 mere per 1.000 (95 % CI: 6 færre til 42 mere)			

1. Bart 2016 [2]
2. **Upræcist effektestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie, brede konfidensintervaller
3. Choi 2017 [2], Bart 2016 [1].
4. **Upræcist effektestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller

Tabel 9: Observationelle studier vedr. effekten af den cellebaserede inaktiverede 4-valente influenzavaccine til ældre personer, der er fyldt 65 år.

Udfaldsmål	Resultater  Relativ risiko (95 % CI)	Effektestimater		Tiltro til estimatet (at det afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Inaktiverede vacciner	Cellebaseret 4-valent vaccine		
Influenzarelaterede indlæggelser (vigtig)  Sæson 2017-2018	Baseret på data fra ca.13.000.000 personer i 1 studier <sup>5</sup>	"The cell-cultured quadrivalent vaccine was significantly more effective than the egg-based quadrivalent vaccine in preventing influenza related hospital encounters"		MEGET LAV  På grund af meget alvorlig risiko for bias <sup>6</sup>	Data blev ikke rapporteret på en måde der tillod beregning af et effektestimat.
Influenzarelaterede indlæggelser (vigtig)  Sæson 2018-2019	0.98 (95 % CI: 0,92 – 1,04)  Baseret på data fra 12.777.214 personer i 1 studie <sup>7</sup>	2 per 1000	2 per 1000	MEGET LAV  På grund af meget alvorlig risiko for bias <sup>8</sup>	Den cellebaserede 4-valente vaccine påvirker muligvis ikke forekomsten af influenzarelaterede indlæggelser
		Forskel: 0 færre per 1.000 (95 % CI: 0-0)			

5. Izurieta 2018 [3]
6. **Risiko for bias: Meget alvorlig.** Residual confounding kan ikke udelukkes; der er ikke redegjort for bortfald (missing data); mulig misklassifikation af outcome; **Upræcist effektestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie
7. Izurieta 2020 [4]

8. **Risiko for bias: Meget alvorlig.** Residual confounding kan ikke udelukkes; der er ikke redegjort for bortfald (missing data); mulig misklassifikation af outcome; **Upræcist effektestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie

#### Referencer

1. Bart S : Immunogenicity and safety of a cell culture-based quadrivalent influenza vaccine in adults: A Phase III, double-blind, multicenter, randomized, non-inferiority study.. Hum Vaccin Immunother. 2016;
2. Choi W : Immunogenicity and safety of a cell culture-derived inactivated quadrivalent influenza vaccine (NBP607-QIV): A randomized, double-blind, multi-center, phase III clinical trial in adults and elderly subjects.. Hum Vaccin Immunother 2017;
3. Izurieta HS : Relative Effectiveness of Cell-Cultured and Egg-Based Influenza Vaccines Among Elderly Persons in the United States, 2017-2018.. J. Infect. Dis 2019;
4. Izurieta HS, Chillarige Y, Kelman J, et al. Relative effectiveness of influenza vaccines among the U.S. elderly, 2018-19. *J Infect Dis.* 2020

### Sammenfatning

Evidensgennemgangen baserer sig på 4 studier, heraf to randomiserede forsøg som sammenligner den cellebaserede 4-valente vaccine med en tilsvarende 3-valent vaccine, og to observationelle studier som sammenligner den cellebaserede 4-valente vaccine med andre inaktiverede vacciner. I de randomiserede forsøg finder vi data på de kritiske udfaldsmål hhv. *dødelighed* og *alvorlige hændelser*, og i de observationelle studier finder vi data på *influenzarelaterede indlæggelser* (kodning ved indlæggelse). Det er ikke muligt at finde data på de kritiske udfaldsmål: *alle indlæggelser* og *influenzarelaterede indlæggelser (laboratieverificeret)*, samt de vigtige udfaldsmål: *laboratieverificeret influenza*, *influenzalungebetændelse* eller *antibiotikaforbrug*.

Der kan ikke påvises en forskel i dødelighed og alvorlige hændelser hos personer, der er fyldt 65 år, som er vaccineret med en 4-valent cellebaseret vaccine, sammenlignet med en cellebaseret 3-valent vaccine. Vi finder ingen data, der kan besvare, om der er en forskel i dødelighed og alvorlige hændelser, når den cellebaserede 4-valente vaccine sammenlignes med en standard-vaccine.

Der kunne ligeledes ikke påvises en forskel i influenzarelaterede indlæggelser blandt personer, der er blevet vaccineret med den cellebaserede 4-valente vaccine, sammenlignet med dem, der er blevet vaccineret med en ægbaseret 4-valent vaccine.

#### 4.5.2. Cellebaseret inaktiveret 4-valent influenzavaccine til personer med kronisk sygdom

I dette fokuserede spørgsmål ønskes det belyst, hvad effekten er af vaccination med en cellebaseret inaktiveret 4-valent influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner blandt personer med kronisk sygdom.

##### Resultatet af litteratursøgning

Der er ikke fundet hverken eksisterende systematiske reviews eller primær litteratur, der kan besvare det pågældende fokuserede spørgsmål (se flowchart i bilag 4). Arbejdsgruppen har derfor besluttet at supplere med en søgning på den 3-valente cellebaserede inaktiverede vaccine, da den har været på markedet i længere tid. Der findes et enkelt randomiseret forsøg, som undersøger effekten af vaccination med den 3-valente cellebaserede vaccine til børn med øget risiko for influenzarelaterede komplikationer.

Evidensgrundlaget for dette fokuserede spørgsmål er således én reference.

##### Randomiseret forsøg

Studiet af Diez-Domingo et al. (2016) undersøger brugen af celle- versus ægbaserede, inaktiverede 3-valente influenzavacciner til børn med øget risiko for influenzarelaterede komplikationer (n = 430). Børn i alderen tre til under ni år modtog i forsøget én dosis, hvis de tidligere var vaccineret, og to doser hvis ikke. Børn i alderen ni til under 18 år modtog alle én dosis. Der er rapporteret på bivirkninger, alvorlige hændelser og dødelighed.

Studiet vurderes til at have lav risiko for bias (Tabel 10)

##### Effekt af influenzavaccinen og tiltro til estimaterne

###### Dødelighed

I studiet af Diez-Domingo et al. (2016) blev der ikke registreret dødsfald i løbet af forsøgsperioden. Tiltroen til estimatet er moderat, idet der kun er data fra ét studie.

###### Alvorlige hændelser

Resultaterne kan ikke påvise, at der er forskel i forekomsten af *alvorlige hændelser* blandt personer som vaccineres med den cellebaserede vaccine sammenlignet med den ægbaserede vaccine (RR: 1,60, 95 % CI: 0,52-4,87, p = 0,41). Tiltroen til estimatet er lavt, eftersom der nedgraderes for et upræcist effektestimat (brede konfidensintervaller), samt at data kun stammer fra ét studie (Tabel 10). I studiet vurderes det, at de observerede alvorlige hændelser ikke kan associeres med vaccinen.

##### Evidenstabeller

Tabel 10: Randomiserede studier vedr. effekt af den cellebaseret inaktiverede 4-valente influenzavaccine til personer med kronisk sygdom

Udfaldsmål	Resultater Relativ risiko (95 % CI)	Effektestimater		Tiltro til estimatet (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Alle inaktiverede vacciner	Cellebaseret 4-valent vaccine		
<b>Dødelighed (kritisk)</b>	Baseret på data fra 426 personer i 1 studie <sup>1</sup>	Ingen døde blev rapporteret i studieperioden.		MODERAT På grund af alvorligt upræcist effektestimater <sup>2</sup>	Den cellebaseret 4-valente vaccine påvirker sandsynligvis ikke dødeligheden
<b>Alvorlige hændelser (kritisk)</b>	<b>1.6 (95 % CI: 0,52 – 4,87)</b>  Baseret på data fra 426 patienter i 1 studie <sup>3</sup>	27 per 1.000	43 per 1.000	LAV På grund af meget alvorligt upræcist effektestimater <sup>4</sup>	Den cellebaseret 4-valente vaccine påvirker muligvis ikke forekomsten af alvorlige hændelser.

1. Diez-domingo 2016.

2. **Upæcist effektestimater: Meget alvorlig.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller;

3. Diez-domingo 2016.

4. **Upæcist effektestimater: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller

## Referencer

1. Diez-Domingo, Javier, et al. "Safety and tolerability of cell culture-derived and egg-derived trivalent influenza vaccines in 3 to < 18-year-old children and adolescents at risk of influenza-related complications." *International Journal of Infectious Diseases* 49 (2016): 171-178.

## Sammenfatning

Vi finder et enkelt randomiseret forsøg som sammenligner forekomsten af alvorlige hændelse og dødelighed hos børn med kronisk sygdom som vaccineres med en cellebaseret 3-valent vaccine sammenlignet med en ægbaseret vaccine. Der findes ikke nogen signifikant forskel i forekomsten af alvorlige hændelser grupperne imellem. Der er ikke rapporteret dødsfald i løbet af studieperioden.

Vi finder ingen studier, som undersøger effekten af en 4-valent cellebaseret vaccine hos voksne personer med kronisk sygdom, og det vurderes derfor, at vi ikke kan besvare det fokuserede spørgsmål.



#### **4.5.3. Cellebaseret inaktiveret 4-valent influenzavaccine til gravide**

I dette fokuserede spørgsmål ønskes det belyst, hvad effekten er af vaccination med en cellebaseret inaktiveret 4-valent influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner til gravide.

##### **Resultatet af litteratursøgning**

Der er ikke fundet hverken eksisterende systematiske reviews eller primær litteratur, der kan besvare det pågældende spørgsmål (bilag 3). I en supplerende søgning vedrørende den cellebaserede 3-valente influenzavaccine, blev der ligeledes ikke fundet brugbar evidens.

Høringsversion

#### 4.5.4. Adjuveret 3-valent influenzavaccine til ældre, som er fyldt 65 år

I dette fokuserede spørgsmål ønskes det belyst, hvad effekten er af en adjuveret 3-valent influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner til personer, der er fyldt 65 år.

##### Resultater af litteratursøgningen

Ud fra den systematiske litteratursøgning er det muligt at få svar på de kritiske udfaldsmål: *dødelighed*, forekomst af *alvorlige hændelser* og *alle indlæggelser*, samt de vigtige udfaldsmål: *influenzarelaterede indlæggelser* (laboratorieverificeret) og *laboratorieverificeret influenza*. Det har ikke været muligt at finde evidens vedrørende de vigtige udfaldsmål influenzalungebetændelse eller antibiotikaforbrug.

Søgningen efter sekundærlitteratur identificerer to relevante systematiske reviews (Bay 2018; Domnich 2017). Reviewet fra Domnich et al. (2017) baserer sig på ni publikationer, hvoraf fire af de observationelle studier er relevante for det pågældende fokuserede spørgsmål (Purig-babera 2013, Mannino 2012, Spadera 2014, Van byunder 2013). Reviewet fra Baay (2018) baserer sig på 12 studier, hvoraf seks af de randomiserede forsøg er relevante (De donato, Della Cioppa, Frey, Gasparini, Li, Scheifele). En søgning efter primær litteratur identificerede yderligere to randomiserede forsøg (Levin et al., 2016; Cowling 2020) samt ét observationelt studie (Izurieta et al. 2018) (bilag 3).

Det samlede evidensgrundlag for det pågældende spørgsmål bygger således på 13 publikationer – i alt otte randomiserede forsøg og fem observationelle studier .

##### Randomiserede forsøg

De syv inkluderede randomiserede forsøg undersøger alle brugen af MF59-adjuveret<sup>2</sup> influenzavaccine hos ældre personer over 60 år. I studierne af Frey et al. (2014), Li et al. (2008) samt De donato et al. (1999) er brugen af én dosis MF59-adjuveret vaccine sammenlignet med brugen af én dosis ikke-adjuveret vaccine.

I studiet af Frey et al. er effekten af vaccinen undersøgt i løbet af én influenzasæson (2010-2011) (n = 7.082). Der er rapporteret på forekomst af bivirkninger og alvorlige hændelser, død, immunogenitet samt forekomst af influenzalignende sygdom.

Studiet af Li et al. består af et præliminært fase I forsøg (open label), hvor fokus er på bivirkninger og alvorlige hændelser. Dette er efterfulgt af et randomiseret forsøg, som forløber over én influenzasæson (2005-2006), hvor der rapporteres på immunogenitet, bivirkninger og alvorlige hændelser.

I studiet af de Donato er effekten af vaccinen undersøgt over tre influenzasæsoner (1993-1994, 1994-1995, 1995-1996). Personer modtager én dosis af vaccinen i løbet af den første sæson, og hvis muligt er de revaccineret i de efterfølgende to sæsoner (n =

<sup>2</sup> MF59 er en immunologisk adjuvans, der tilsættes influenzavacciner for at hjælpe med at stimulere immunresponset

211). Den samlede bivirkningsprofil samt alvorlige hændelser og immunogenitet over alle tre influenzasæsoner er rapporteret.

I studiet af Della Cioppa G. et al. (2012) sammenlignes brugen af MF59-adjuveret vaccine med en anden variant af MF59-vaccinen, indeholdende varierende doser af H3N2 eller mængde af adjuvant (n = 450). Studiet er udført i influenzasæsonen 2008-2009. Deltagerne modtager én dosis af de undersøgte vacciner og der er målt på immunogenitet samt forekomst af bivirkninger.

Studiet af Gasparini et al. (2001) undersøger brugen af MF59-adjuveret vaccine sammenlignet med en standard-vaccine (n = 308). Deltagerne modtager én dosis, hvorefter bivirkninger, alvorlige hændelser samt immunogenitet rapporteres.

Studiet af Scheifele et al. (2013) sammenligner tre forskellige 3-valente vacciner; en intradermal vaccine, en MF59-adjuveret vaccine og en standard-vaccine (n = 911). Der er rapporteret på immunogenitet samt bivirkninger, alvorlige hændelser og død.

Studiet af Levin et al. (2016) inkluderer seks forskellige vacciner, bestående af hhv. tre forskellige doser af en virosomal vaccine, hvilket er sammenlignet med enten en MF59-adjuveret vaccine eller to andre inaktiverede vacciner (n = 370). Studiet foregår under influenzasæsonen 2012-2013 og der er rapporteret på immunogenitet og bivirkninger samt alvorlige hændelser.

Studiet af Cowling et al (2020) undersøger brugen af fire forskellige vacciner; en MF59-adjuveret vaccine (n= 508), én standarddosis inaktiveret 4-valent vaccine (n= 508); én højdosis 3-valent vaccine (n= 510) og en 4-valent recombinant vaccine (n= 335). Studiet foregår under influenzasæsonen 2017-2018. Deltagerne modtager én dosis, og immunogenitet, bivirkninger og alvorlige hændelser rapporteres.

Studierne af Scheifele et al., Cowling et al og Frey et al. er alle vurderet til at have lav risiko for bias. De resterende studier er vurderet til at have høj risiko for bias, grundet generel mangelfuld beskrivelse af randomisering samt manglende blinding og ufuldstændig afrapportering af data (bilag 3).

### Observationelle studier

Studiet af Puig-Barbera et al. (2013) er et retrospektivt kohortestudie, der ved brug af registerdata sammenligner forekomsten af laboratorieverificerede influenzaindlæggelser blandt ældre over 65 år (n= 373.398), der har modtaget enten en MF59-adjuveret eller en ikke-adjuveret vaccine i løbet af én influenzasæson (2010-2011).

Studiet af Mannino et al. (2012) er et prospektivt studie, som ved brug af registerdata sammenligner forekomsten af hospitalsindlæggelser grundet lungebetændelse eller influenza blandt ældre over 65 år (n = 170.988), der har modtaget enten en MF59-adjuveret eller en ikke-adjuveret 3-valent vaccine. Dette er vurderet i løbet af tre influenzasæsoner (2006-2007, 2007-2008 og 2008-2009).

Studiet af Van Buynder et al. (2013) ( $n = 282$ ) er et case-control studie, baseret på registerdata, undersøger effekten af en MF59-adjuveret vaccine sammenlignet med en ikke-adjuveret 3-valent vaccine. Studiet forløber i influenzasæsonen 2011-2012, og der rapporteres på forekomsten af laboratorieverificeret influenza.

Studiet af Spadea et al. (2014) er tilsvarende et case-control studie, der undersøger effekten af adjuveret vaccine versus ikke-adjuveret inaktiveret 3-valent vaccine. Forekomsten af indlæggelser relateret til influenza og pneumoni undersøges i løbet af to influenzasæsoner (2010-2011, 2011-2012).

Studiet af Izurieta et al. (2018) er det samme studie som blev identificeret under det første fokuserede spørgsmål. Der henvises til dette fokuserede spørgsmål for gennemgang af studiet (bilag 2)

Alle nævnte studier er vurderet til at have alvorlig risiko for bias ud fra ROBINS-I værktøjet (bilag 5).

### Effekt af interventionen og tiltro til estimaterne

#### Dødelighed

Resultaterne vedrørende det kritiske udfaldsmål *dødelighed* bygger på to randomiserede forsøg. Effektestimatet er upræcist, hvilket afspejles i det meget brede konfidensinterval (RR: 2,42, 95 % CI: 0,14-41,94,  $p = 0,09$ ) (Tabel 11). I absolutte tal, at der blandt personer som vaccineres med den adjuverede vaccine sammenlignet med andre inaktiverede vacciner, ét dødsfald mere per 1000 personer (95 % CI: 1 færre til 47 flere). Tiltroen til estimatet er meget lavt grundet risiko for bias, heterogene resultater og upræcise effektestimater.

I studiet af Frey et al. (2014) vurderes, at ét dødsfald ud af i alt 98 rapporterede dødsfald, potentielt var associeret med den ikke-adjuverede 3-valente vaccine. I studiet af Levin et al. (2016) vurderes, at ingen af de tre rapporterede dødsfald er forbundet med vaccinen. Studiet af Scheifele et al. (2013) rapporterer, at der i løbet af studiet er tre dødsfald (et grundet traume og to grundet kardiopulmonal sygdom), men uden at nævne hvilken gruppe dette forekommer i. Dette tal indgår derfor ikke i den samlede metaanalyse.

Samlet set vurderes det ikke, at effektestimatet afspejler vaccinerelaterede dødsfald.

#### Alvorlige hændelser

Resultaterne vedrørende det kritiske udfaldsmål *alvorlige hændelser* bygger på otte randomiserede forsøg. Der kan ikke påvises en forskel i forekomsten af alvorlige hændelser mellem de to grupper (RR: 1,02, 95 % CI: 0,48-2,17,  $p = 0,20$ ). Tiltroen til dette estimat er lavt, grundet alvorlig risiko for bias samt upræcist effektestimat (Tabel 11).

#### Alle indlæggelser

Resultaterne vedrørende det kritiske udfaldsmål *alle indlæggelser*, stammer fra ét observationelt studie (Mannino et al. 2012). Resultaterne indikerer, at der er færre indlæggelser blandt personer som vaccineres med den adjuverede vaccine sammenlignet med

personer som vaccineres med en ikke-adjuveret vaccine (RR: 0,75, 95 % CI: 0,57-0,99,  $p = 0,04$ ). I absolutte tal svarer dette til, at én færre per 1.000 personer (95 % CI: 1 færre til 1 færre) indlægges blandt dem som vaccineres med den adjuverede vaccine. Tiltroen til estimatet er meget lavt, grundet risiko for bias, og upræcist effektestimat eftersom data kun stammer fra ét studie.

Der er flere observationelle studier som undersøger udfaldsmålet *alle indlæggelser*, men hvor det ikke er muligt at inkludere data i en metaanalyse, pga. det format som data er præsenteret i. I studiet af Izurieta et al. (2018) rapporteres, at en adjuveret 3-valent vaccine er forbundet med færre influenzarelaterede indlæggelser sammenlignet med en standardvaccine. I studiet af Spadea et al. rapporteres, at den 3-valente standardvaccine (justeret vaccineeffektivitet: 0,53, 95 % CI: 0,03-0,78) er mere effektiv end den adjuverede vaccine (justeret vaccineeffektivitet: 0,34, 95 % CI: -0,24-0,65) til at reducere indlæggelser hos personer i alderen 65-74 år. Til gengæld er den adjuverede vaccine mere effektiv (justeret vaccineeffektivitet: 0,53, 95 % CI: 0,33-0,68) end den 3-valente vaccine (justeret vaccineeffektivitet: 0,46, 95 % CI: 0,24-0,62) hos ældre som er fyldt 75 år.

### Laboratorieverificerede influenzaindlæggelser

Resultater vedrørende det vigtige udfaldsmål *laboratorieverificerede influenzaindlæggelser* stammer fra ét observationelt studie (Puig-Barbera et al. 2013). Resultaterne kan ikke påvise en forskel i antallet af influenzaindlæggelser mellem grupperne, hvilket blandt andet afspejles i det brede konfidensinterval (HR: 0,75, 95 % CI: 0,46-1,22,  $p = 0,25$ ) (Tabel 12). Tiltroen til estimatet er meget lavt, grundet risiko for bias samt upræcise effektestimater (kun data fra ét studie).

### Laboratorieverificeret influenza

Resultater vedrørende det vigtige udfaldsmål *laboratorieverificeret influenza* stammer fra ét observationelt studie (Van Byender et al. 2013). Resultaterne indikerer, at der var færre influenzatilfælde blandt personer der modtog den adjuverede vaccine sammenlignet med den inaktiverede vaccine (OR: 0,37, 95% CI: 0,14-0,98,  $p = 0,04$ ). Målt i absolute tal svarer dette dog til, at der er nul færre per 1.000 personer som får influenza (95% CI: 1 færre til 0 færre), hvorfor det er usikkert i hvor høj grad der er tale om en klinisk målbar effekt. Tiltroen til estimatet er meget lavt, grundet risiko for bias samt upræcise effektestimater (kun data fra ét studie).

## Evidenstabeller

Tabel 11: Randomiserede studier vedr. effekten af den adjuverede 3-valent influenzavaccine til personer som er fyldt 65 år

Udfaldsmål	Resultater Relativ risiko (95 % CI)	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Inaktiverede influenzavacciner	Adjuveret 3-valent vaccine		

<b>Dødelighed<sup>1</sup> (kritisk)</b>	<b>2.42 (95 % CI: 0.14 – 41,91)</b>  Baseret på data fra 6903 patienter i 2 studier <sup>2</sup>	1 per 1.000	2 per 1.000	MEGET LAV På grund af meget alvorlig risiko for bias, alvorlige inkonsistente resultater samt alvorligt upræcist effektestimat <sup>3</sup>	Den adjuverede 3-valent påvirker muligvis ikke forekomsten af død.
		Forskel: 1 mere per 1.000 (95 % CI: 1 færre til 41 mere)			
<b>Forekomst af alvorlige hændelser (kritisk)</b>	<b>1.02 (95 % CI: 0,48 – 2,17)</b>  Data fra 10250 personer i 8 studier <sup>4</sup>	6 per 1.000	6 per 1.000	LAV På grund af alvorligt upræcist effektestimat samt alvorlig risiko for bias <sup>5</sup>	Den adjuverede 3-valente vaccine påvirker muligvis ikke forekomsten af alvorlige bivirkninger.
		Forskel: 0 færre per 1.000 (95 % CI: 3 færre til 7 mere)			

1. Tal ikke inkluderet i metaanalysen: Studiet af Scheifele et al (7) rapporterer at der har været 3 dødstilfælde, men uden at nævne hvilken gruppe dette forekom i.
2. Levin 2016 [5], Frey 2014 [3]
3. **Risiko for bias: Meget alvorlig.** Utilstrækkelig skjult randomisering, Manglende blinding, manglende blinding i evalueringen, Inkomplet data/eller stort frafald; **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Den statistiske heterogenitet er høj. I<sup>2</sup>= 68%; **Up-ræcist effektestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller;
4. De Donato [1], Frey 2014 [3], Della Cioppa 2012 [2], Levin 2016 [5], Gasparini 2011 [4], Scheifele 2013 [7], Li 2008 [6] Cowling 2020 [13]
5. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrækkelig skjult randomisering, Mangelfuld generering af allokeringsskvens, manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome, Inkomplet data/eller Stort frafald; **Up-ræcist effektestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller

Tabel 12: Observationelle studier vedr. effekten af den adjuverede 3-valente influenza-vaccine til personer som er fyldt 65 år

Udfaldsmål	Resultater	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Inaktiverede influenza-vacciner	Adjuveret 3-valent vaccine		
<b>Alle indlæggelser<sup>6</sup> (kritisk)</b>	<b>Relativ risiko 0,75 (95 % CI: 0,57 – 0,99)</b> Data fra 170.988 personer i 1 studie <sup>7</sup>	Forskel: 1,0 færre (95 % CI: 1,0 færre – 1,0 færre)		MEGET LAV På grund af meget alvorlig risiko for bias samt alvorligt upræcist effektestimat <sup>8</sup>	Den adjuverede 3-valente vaccine påvirker muligvis antallet af indlæggelser i mindre grad.

<b>Laboratorieverificerede influenza-indlæggelser (vigtig)</b>	<b>Hazard ratio: 0,75 (95 % CI: 0,46 – 1,22)</b> Data fra 373.398 personer i 1 studie <sup>9</sup>	Forskel: 1,0 færre (95 % CI: 1,0 færre – 0,0 færre)	MEGET LAV På grund af meget alvorlig risiko for bias samt alvorligt upræcist effektestimat <sup>10</sup>	Den adjuverede 3-valente vaccine påvirker muligvis ikke laboratorieverificeret influenza-indlæggelser i betydelig grad.
<b>Laboratorieverificeret influenza (vigtig)</b>	<b>Odds ratio: 0,37 (95 % CI: 0,14 – 0,98)</b> Data fra 282 personer i 1 studie <sup>11</sup>	Forskel: 0,0 færre (95 % CI: 1,0 færre – 0,0 færre)	MEGET LAV På grund af meget alvorlig risiko for bias samt alvorligt upræcist effektestimat <sup>12</sup>	Den adjuverede 3-valente vaccine påvirker muligvis ikke laboratorieverificeret influenza i betydelig grad.

6. Ikke inkluderet i metaanalysen: Spadea et al (11): i aldersgruppen 54-74 år, er den 3-valente vaccine (justeret OR: 0,53 (CI: 95 % 0,03-0,78)) mere effektiv til at reducere indlæggelser (pga. pneumoni eller influenza) sammenlignet med den adjuverede vaccine (justeret OR: 0,34 (CI: 95 % -0,24-0,65), imens den adjuverede vaccine (justeret OR: 0,53 (CI: 95 % 0,33-0,68)) er mere effektiv end den 3-valente vaccine (justeret OR: 0,46 (CI: 95 % 0,24-0,62) til at reducere indlæggelser i aldersgruppen > 75 år. Izurieta et al (12): den adjuverede 3-valente vaccine er forbundet med færre influenza-relaterede indlæggelser sammenlignet med en standardvaccine.
7. Mannino 2012 [9]
8. **Risiko for bias: Meget alvorlig. Upræcist effektestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie, Brede konfidensintervaller;
9. Puig-Barbera 2013 [8]
10. **Risiko for bias: Meget alvorlig. Upræcist effektestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie,
11. Van Byender 2013 [10]
12. **Risiko for bias: Meget alvorlig. Upræcist effektestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie, observationelt studie.

#### Referencer

1. De Donato S, Granoff D, Minutello M, Lecchi G, Faccini M, Agnello M, et al. Safety and immunogenicity of MF59-adjuvanted influenza vaccine in the elderly. *Vaccine*. 1999;17(23-24):3094-101.
2. Della Cioppa G, Nicolay U, Lindert K, Leroux-Roels G, Clement F, Castellino F, et al. Superior immunogenicity of seasonal influenza vaccines containing full dose of MF59 ((R)) adjuvant: results from a dose-finding clinical trial in older adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2012;8(2):216-27.
3. Frey SE, Reyes MR, Reynales H, Bernal NN, Nicolay U, Narasimhan V, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an MF59(R)-adjuvanted with a non-adjuvanted seasonal influenza vaccine in elderly subjects. *Vaccine*. 2014;32(39):5027-34.
4. Gasparini R, Pozzi T, Montomoli E, Fraga-pane E, Senatore F, Minutello M, et al. Increased immunogenicity of the MF59-adjuvanted influenza vaccine compared to a conventional subunit vaccine in elderly subjects. *Eur J Epidemiol*. 2001;17(2):135-40.
5. Levin, Yotam, et al. "A phase 1, open-label, randomized study to compare the immunogenicity and safety of different administration routes and doses of virosomal influenza vaccine in elderly." *Vaccine* 34.44 (2016): 5262-5272.
6. Li R, Fang H, Li Y, Liu Y, Pellegrini M, Podda A. Safety and immunogenicity of an MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in elderly Chinese subjects. *Immun Ageing*. 2008;5:2.
7. Scheifele DW, McNeil SA, Ward BJ, Dionne M, Cooper C, Coleman B, et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of three influenza vaccines in older adults: results of a randomized, controlled comparison. *Hum Vaccin Immunother*. 2013;9(11):2460-73.



8. Puig-Barbera J, Natividad-Sancho A, Calabuig-Perez J, Lluch-Rodrigo JA, Pastor-Villalba E, Martinez-Ubeda S, et al. MF59-adjuvanted and virosomal influenza vaccines for preventing influenza hospitalization in older people: comparative effectiveness using the Valencia health care information system. *Vaccine*. 2013;31(37):3995-4002.
9. Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I, et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *Am J Epidemiol*. 2012;176(6):527-33.
10. Van Buynder PG, Konrad S, Van Buynder JL, Brodtkin E, Krajden M, Ramler G, et al. The comparative effectiveness of adjuvanted and unadjuvanted trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) in the elderly. *Vaccine*. 2013;31(51):6122-8.
11. Spadea, A., et al. "Is the adjuvanted influenza vaccine more effective than the trivalent inactivated vaccine in the elderly population? Results of a case-control study." *Vaccine* 32.41 (2014): 5290-5294.
12. Izurieta, Hector S., et al. "Relative effectiveness of cell-cultured and egg-based influenza vaccines among elderly persons in the United States, 2017-2018." *The Journal of infectious diseases* 220.8 (2019): 1255-1264.
13. Cowling, Benjamin J., et al. "Comparative Reactogenicity of Enhanced Influenza Vaccines in Older Adults." *The Journal of Infectious Diseases* (2020).

### Sammenfatning

Evidensgennemgangen baserer sig på 13 studier, heraf otte randomiserede forsøg og fem observationelle studier. I de randomiserede forsøg finder vi brugbare data på udfaldsmålet *dødelighed* og *alvorlige hændelser*, og i de observationelle studier finder vi data på *alle indlæggelser*, *influenzarelaterede indlæggelser (laboratorieverificeret)* og *laboratorieverificeret influenza*. Vi finder ingen brugbare data for udfaldsmålet *influenza-pneumoni* eller *antibiotikaforbrug*.

Hos personer, der er fyldt 65 år, kunne der ikke påvises en forskel i dødelighed eller alvorlige hændelser ved vaccination med den adjuverede 3-valente vaccine sammenlignet med en standard vaccine. Tiltroen til resultaterne er dog lavt på grund af risiko for bias i studierne og upræcise effektestimater (brede konfidensintervaller).

Resultaterne peger på, at personer som vaccineres med den adjuverede vaccine har færre indlæggelser end personer som vaccineres med en standardvaccine (RR: 0,75, 95 % CI: 0,57-0,99,  $p = 0,04$ ), hvilket svarer til at én færre per 1.000 personer indlægges. Tiltroen til resultaterne er dog meget lavt, på grund af risiko for bias og fordi effektestimatet er upræcist (kun data fra ét studie). Resultaterne vedrørende laboratorieverificerede influenzaindlæggelser kunne ikke bekræfte denne tendens, idet der ikke kunne påvises en forskel i antallet af indlæggelser mellem de to grupper (HR: 0,75, 95 % CI: 0,46-1,22,  $p = 0,25$ ). Tiltroen til resultaterne er dog også her meget lavt, på grund af risiko for bias samt upræcise effektestimater (kun data fra ét studie).

Resultaterne peger desuden på, at der er færre laboratorieverificerede influenzatilfælde blandt personer, der bliver vaccineret med en adjuveret vaccine sammenlignet med en standardvaccine (OR: 0,37, 95% CI: 0,14-0,98,  $p = 0,04$ ), hvilket i absolutte tal dog svarer til at nul færre per 1.000 personer får influenza. Det er derfor usikkert om der er tale om



en klinisk målbar effekt. Der er også her en meget lav tiltro til estimatet, på grund af risiko for bias samt upræcise effektestimater (kun data fra ét studie).

Høringsversion

#### 4.5.5. Højddosis influenzavaccine til ældre som er fyldt 65 år

I dette fokuserede spørgsmål belyses, hvad effekten er af en højddosis influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner til ældre personer, der er fyldt 65 år.

##### Resultatet for litteratursøgningen

Ud fra en systematisk litteratursøgning er det muligt at få svar på de kritiske udfaldsmål; *dødelighed*, forekomst af *alvorlige hændelser (herunder gastrointestinale hændelser)* samt *alle indlæggelser* og de vigtige udfaldsmål *laboratorieverificerede influenzaindlæggelser*, *influenzarelaterede indlæggelser* (grundet lungebetændelse), *laboratorieverificeret influenza* og *influenzalungebetændelse*. Det har ikke været muligt at finde evidens vedrørende det vigtige udfaldsmål antibiotikaforbrug.

Søgningen efter sekundærlitteratur identificerede fire systematiske reviews (Wilkonsin 2017; Lee 2018; Feng 2018; Diazgranados 2015). Søgningen efter primærlitteratur identificerede seks randomiserede forsøg (Keip Talbot 2018, Gravenstein 2017, Diazgranados 2014, Diazgranados 2013, Cowling 2020, Sanchez 2020). De inkluderede reviews bidrager ikke med yderligere relevante studier.

Det samlede evidensgrundlag bygger således på seks randomiserede forsøg.

##### Randomiserede forsøg

Studiet af Diazgranados et al. (2014) er et multicenter, fase 3b-4 forsøg, der sammenligner én administration af en 3-valent højddosis influenzavaccine med en 3-valent standarddosis influenzavaccine til personer over 65 år (n = 31.989). Data er indsamlet i influenzasæsonerne 2011-2012 og 2012-2013. Studiet rapporterer på immunogenitet, forekomsten af død, indlæggelser, laboratorieverificeret influenza og lungebetændelse, brug af medicin, besøg hos egen læge, besøg på skadestuen og forværring af eksisterende hjerte- eller lunge-sygdomme.

Studiet af Keipp Talbot et al. (2019) er en opfølgning på studiet af Diazgranados et al. (2014), der undersøger forekomsten af efterfølgende alvorlige gastrointestinale hændelser i den samme studiepopulation.

Studiet af Diazgranados et al. (2013) er et multicenter, fase 3b studie (n = 9.172), der sammenligner én dosis 3-valent højddosis influenzavaccine med en standarddosis vaccine. Deltagerne er personer, der er fyldt 65 år og forsøget foregår i influenzasæsonen 2009-2010. Der rapporteres på bivirkninger og alvorlige hændelser, immunogenitet og laboratorieverificeret influenza.

Studiet af Gravenstein et al. (2017) er et klyngerandomiseret studie, der inkluderer 823 plejehjem med beboere som er fyldt 65 år. De enkelte plejehjem er randomiseret til at administrere en højddosis vaccine eller en standarddosis vaccine i influenzasæsonerne 2012-2013 og 2013-2014. Der rapporteres på immunogenitet, funktionsniveau, forekomst af død, alle indlæggelser samt indlæggelser relateret til influenza og lungebetændelse.

Studiet af Cowling et al (2020) undersøger brugen af fire forskellige vacciner; en MF59-adjuveret vaccine (n= 508), en 4-valent standarddosis vaccine (n= 508), en 3-valent højdosis vaccine (n= 510) og en 4-valent rekombinant vaccine (n= 335). Studiet foregår under influenzasæsonen 2017-2018. Deltagerne modtager én dosis og immunogenitet, bivirkninger og alvorlige hændelser rapporteres.

Studiet af Sanchez et al 2020 er et fase 1-2 forsøg som undersøger brugen af en 4-valent højdosis vaccine, administreret enten intramuskulært (n= 60) eller subkutant (n= 60), sammenlignet med en 4-valent standarddosis vaccine administreret subkutant (n= 55). Bivirkninger, alvorlige hændelser og immunogenitet rapporteres.

Alle nævnte studier er vurderet til at have lav risiko for bias (Tabel 13).

### Effekt af interventionen og tiltro til estimaterne

#### Dødelighed

Resultaterne vedrørende det kritiske udfaldsmål *dødelighed* bygger på fire randomiserede forsøg. Resultaterne kan ikke påvise nogen forskel i dødelighed ved vaccination med en højdosis vaccine sammenlignet med en standarddosis vaccine (RR: 0,98, 95 % CI: 0,94-1,03, p = 0,48). Tiltroen til estimatet er højt (Tabel 13).

#### Alvorlige hændelser (inklusiv gastrointestinale)

For det kritiske udfaldsmål *alvorlige hændelser* er der tilsvarende ikke fundet nogen forskel i antallet af personer, der oplevede minimum én alvorlig hændelse når de to typer vacciner sammenlignes (RR: 0,94, 95 % CI: 0,87-1,02, p = 0,16) (baseret på fire randomiserede forsøg). Tiltroen til estimatet er højt (Tabel 13).

Studiet af Keipp Talbot et al. (2019) er det eneste studie der rapporterer på forekomst af det vigtige udfaldsmål *gastrointestinale symptomer*. Der er ikke fundet nogen forskel i forekomsten af gastrointestinale bivirkninger (RR: 0,91, 95 % CI: 0,59-1,40, p = 0,66). Tiltroen til estimatet er moderat (kun data fra ét studie).

#### Alle indlæggelser

For det kritiske udfaldsmål *alle indlæggelser* viser resultaterne fra ét randomiseret forsøg (Gravenstein et al., 2017), at en højdosis vaccine reducerer det samlede antal indlæggelser. Målt i absolutte tal svarer dette til 14 færre indlæggelser per 1000 personer (95% CI: 22 færre til seks færre) (RR: 0,93, 95 % CI: 0,89-0,97, p = 0,003). Tiltroen til estimatet er moderat (kun data fra ét studie).

#### Indlæggelser grundet lungebetændelse

Samme randomiserede studie som ovenstående viser, at for det vigtige udfaldsmål *indlæggelser grundet lungebetændelse* (baseret på ICD-9 koder) er der 3 færre per 1000 (95 % CI: 5 færre - 1 færre) personer som indlægges i gruppen som vaccineres med en højdosis vaccine sammenlignet med gruppen som vaccineres med en standarddosisvaccine (RR: 0,80, 95 % CI: 0,68-0,94, p = 0,008). Tiltroen til estimatet er moderat (kun data fra ét studie).

### Laboratorieverificerede influenzaindlæggelser

Data vedrørende det vigtige udfaldsmål *laboratorieverificerede influenzaindlæggelser* stammer fra ét randomiseret forsøg (Diaz Granadas et al., 2014). Der er her ikke fundet nogen forskel i antallet af laboratorieverificerede influenzaindlæggelser (RR: 0,60, 95% CI 0,22-1,65,  $p = 0,32$ ). Tiltroen til estimatet er lavt på grund af det brede konfidensinterval og da data stammer fra ét studie (Tabel 13).

### Laboratorieverificeret influenza

Resultaterne for det vigtige udfaldsmål *laboratorieverificeret influenza* stammer fra to randomiserede forsøg. Resultaterne viser, at en højdosis vaccine reducerer forekomsten af laboratorieverificeret influenza. I absolutte tal svarer dette til en reduktion på 4 færre per 1.000 personer (95 % CI: 6 færre - 2 færre) (RR: 0,76, 95 % CI: 0,64-0,90,  $p = 0,001$ ). Tiltroen til estimatet er højt.

### Influenzalungebetændelse

For det vigtige udfaldsmål *influenzalungebetændelse* kan det ikke påvises at højdosis vaccinen reducerer forekomsten af influenzalungebetændelse (RR: 0,43, 95 % CI: 0,11-1,66,  $p = 0,22$ ). Tiltroen til estimatet er lavt på grund af et upræcist effektestimat (bredt konfidensinterval og data fra ét studie).

### Evidenstabeller

Tabel 13: Randomiserede studier vedr. effekten af en højdosis influenzavaccine til ældre som er fyldt 65 år

Udfaldsmål	Resultater Relativ risiko (95 % CI)	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Standarddosis vaccine	Højdosiss vaccine		
Dødelighed (Kritisk)	0,98 (95 % CI: 0,94 - 1,03) Data fra 79.375 personer i 4 studier <sup>1</sup>	83 per 1.000	81 per 1.000	HØJ	Højdosiss vaccinen påvirker ikke dødelighed i betydelig grad.
		Forskel: 2 færre per 1.000 (95 % CI: 5 færre - 2 mere)			
Mindst 1 alvorlig bivirkning (kritisk)	0,94 (95 % CI: 0,87 – 1,02) Data fra 42.135 personer i 4 studier <sup>2</sup>	84 per 1.000	79 per 1.000	HØJ	Højdosiss vaccinen påvirker sandsynligvis ikke forekomst af alvorlige bivirkninger i betydelig grad.
		Forskel: 5 færre per 1.000 (95 % CI: 11 færre - 2 mere)			
	0,91 (95 % CI: 0,59 – 1,4)	3 per 1.000	3 per 1.000	MODERAT	Højdosiss vaccinen påvirker

<b>Gastrointestinale hændelser (vigtig)</b>	Data fra 31.983 personer i 1 studie <sup>3</sup>	Forskel: 0 færre per 1.000 (95 % CI: 1 færre - 1 mere)		På grund af alvorligt upræcist effektestimat <sup>4</sup>	sandsynligvis ikke forekomsten af gastrointestinale hændelser i betydelig grad.
<b>Alle indlæggelser (kritisk)</b>	<b>0,93 (95 % CI: 0,89 - 0,97)</b> Data fra 38.256 personer i 1 studie <sup>5</sup>	198 per 1.000	184 per 1.000	MODERAT På grund af alvorligt upræcist effektestimat <sup>6</sup>	Højdosis vaccinen nedsætter sandsynligvis antallet af indlæggelser i nogen grad.
		Forskel: 14 færre per 1.000 (95 % CI: 22 færre - 6 færre)			
<b>Laboratorie-verificeret influenzaindlæggelser (vigtig)</b>	<b>0,6 (95 % CI: 0,22 – 1,65)</b> Data fra 31.983 personer i 1 studie <sup>7</sup>	1 per 1.000	1 per 1.000	LAV På grund af meget alvorligt upræcist effektestimat <sup>8</sup>	Højdosis vaccine påvirker muligvis ikke laboratorieverificeret influenzaindlæggelser i betydelig grad.
		Forskel: 0 færre per 1.000 (95 % CI: 1 færre - 1 mere)			
<b>Indlæggelser grundet lungebetændelse - ICD koder (vigtig)</b>	<b>0,8 (95 % CI: 0,68 – 0,94)</b> Data fra 38.256 personer i 1 studie <sup>9</sup>	16 per 1.000	13 per 1.000	MODERAT På grund af alvorligt upræcist effektestimat <sup>10</sup>	Højdosis vaccinen nedsætter sandsynligvis indlæggelser grundet lungebetændelse i nogen grad.
		Forskel: 3 færre per 1.000 (95 % CI: 5 færre - 1 færre)			
<b>Laboratorie-verificeret lungebetændelse (Vigtig)</b>	<b>0,43 (95 % CI: 0,11 – 1,66)</b> Data fra 31.983 personer i 1 studie <sup>11</sup>	0 per 1.000	0 per 1.000	LAV På grund af meget alvorlig upræcist effektestimat <sup>12</sup>	Høj-dosis vaccinen påvirker muligvis ikke laboratorieverificeret pneumoni i betydelig grad.
		Forskel: 0 færre per 1.000 (95 % CI: 0 færre - 0 færre)			

1. Diazgranados 2013 [2], Gravenstein 2017 [4], DiazGranados 2014 [1] Sanchez 2020
2. DiazGranados 2014 [1], Diazgranados 2013 [2] Cowling 2020, Sanchez 2020
3. Keipp Talbot [3]
4. **Upæcist effektestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie;
5. Gravenstein 2017 [4]
6. **Upæcist effektestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie;
7. DiazGranados 2014 [1]
8. **Upæcist effektestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie;
9. Gravenstein 2017 [4]
10. **Upæcist effektestimat: Alvorlig.** Kun data fra ét studie;
11. DiazGranados 2014 [1]
12. **Upæcist effektestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie;

## Referencer

1. DiazGranados, Carlos A., et al. "Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccine in older adults." *New England Journal of Medicine* 371.7 (2014): 635-645.

2. DiazGranados, Carlos A., et al. "High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009–2010 season." *Vaccine* 31.6 (2013):861-866.
3. Talbot, H. Keipp, et al. "Gastrointestinal Events in High-Dose vs Standard-Dose Influenza Vaccine Recipients." *Open forum infectious diseases*. Vol. 5. No. 6. US: Oxford University Press, 2018.
4. Gravenstein, Stefan, et al. "Comparative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccination on numbers of US nursing home residents admitted to hospital: a cluster-randomised trial." *The Lancet Respiratory Medicine* 5.9 (2017): 738-746
5. Cowling, Benjamin J., et al. "Comparative Reactogenicity of Enhanced Influenza Vaccines in Older Adults." *The Journal of Infectious Diseases* (2020).
6. Sanchez, Leilani, et al. "Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in Japanese adults ≥ 65 years of age: a randomized controlled clinical trial." *Human vaccines & immunotherapeutics* 16.4 (2020): 858-866.

### Sammenfatning

Evidensgennemgangen baserede sig på i alt seks randomiserede forsøg, hvori vi fandt brugbare data på alle udfaldsmål undtagen antibiotikaforbrug.

Hos personer som er fyldt 65 år, kunne der ikke påvises en forskel i dødelighed eller alvorlige hændelser ved vaccination med en højdosis influenzavaccine sammenlignet med en standarddosis vaccine. Tiltroen til estimerne er høje.

Evidensgennemgangen viste desuden, at en højdosis vaccine reducerer antallet af influenzatilfælde (laboratieverificeret) hos personer som er fyldt 65 år sammenlignet med en standarddosis vaccine (RR: 0,76, 95 % CI: 0,64-0,90,  $p = 0,001$ ), svarende til 4 færre tilfælde per 1.000 personer (6 færre - 2 færre) Tiltroen til estimatet er højt.

Derudover tyder data på, at vaccination med en højdosis vaccine sandsynligvis reducerer det samlede antal indlæggelser (RR: 0,93, 95 % CI: 0,89-0,97,  $p = 0,003$ ) og indlæggelser på grund af lungebetændelse (RR: 0,80, 95 % CI: 0,68-0,94,  $p = 0,008$ ). Dette svarer i absolutte tal til 14 færre indlæggelser ialt per 1000 personer (22 færre til 6 færre). Det skal dog understreges at tiltroen til estimerne kun er moderate, idet data kun stammer fra et enkelt studie. Resultaterne kunne derimod ikke påvise en effekt på influenzalungebetændelse, men da der var tale om et upræcist effektestimat, var tiltroen til dette estimat lavt.

#### 4.5.6. Inaktiveret influenzavaccine til raske børn under to år

I dette fokuserede spørgsmål ønskes det belyst hvad effekten er af en inaktiveret influenzavaccine til raske børn under 2 år sammenlignet med enten ingen vaccine eller en anden kendt vaccine.

##### Resultat af litteratursøgningen

Ud fra en systematisk litteratursøgning er det muligt at få svar på de kritiske udfaldsmål; *dødelighed*, forekomst af *alvorlige hændelser* og *alle indlæggelser*, samt de vigtige udfaldsmål *laboratorieverificeret influenza*, *brug af antibiotika* og *tilfælde af anden sygdom hos familiemedlem*. Det har ikke været muligt at finde evidens vedrørende det vigtige udfaldsmål *laboratorieverificerede influenzaindlæggelser* eller *influenzalungebetændelse*.

Søgningen efter sekundærlitteratur identificerer syv systematiske reviews (Jefferson 2018; Li-Kim-Moy 2015; Luksic 2013; Maglione 2014; Manzoli 2012; Norhayati 2017; Osterhus 2014). Studiet af Jefferson et al. (2018) er et Cochrane review, der bidrager med ét randomiseret forsøg (Hoberman 2003), imens reviewet af Lusik et al. (2013) bidrager med yderligere ét randomiseret forsøg (Vesikari 2001). En efterfølgende søgning på primærlitteratur identificerer fem randomiserede forsøg (Li-Kim-Moy 2017; Rolfes 2017; Pepin 2019; Sullender 2019; Danier 2019) (Tabel 14).

Det samlede evidensgrundlag for det pågældende fokuserede spørgsmål bygger således på syv randomiserede forsøg.

Ud af disse syv studier er to studier placebo-kontrollerede, imens de resterende fem studier undersøger effekten af en inaktiveret influenzavaccine sammenlignet med en anden type vaccine.

##### Randomiserede forsøg

Studiet af Hoberman et al. (2003) er et placebo-kontrolleret studie der undersøger brugen af en inaktiveret influenzavaccine til raske børn i alderen seks til 24 måneder ( $n = 765$ ). Studiet forløber over to influenzasæsoner (1999-2000 og 2000-2001). Deltagerne modtog to doser af enten en inaktiveret 3-valent vaccine eller placebo med fire ugers mellemrum. Der er rapporteret på forekomst af mellemørebetændelse, brugen af sundhedsydelser, immunogenitet, indlæggelser, alvorlige hændelser, laboratorieverificeret influenza samt antibiotikaforbrug. Studiet vurderes til at have lav til moderat risiko for bias (Tabel 14).

Studiet af Pepin et al (2019) er et placebo-kontrolleret, fase 3 studie ( $n = 3226$ ). Studiet undersøger brugen af en 4-valent inaktiveret influenzavaccine til børn i alderen seks til 35 måneder. Studiet forløber over to influenzasæsoner (2014-2015 og 2015-2016). Der rapporteres på alvorlige hændelser, død og laboratorieverificeret influenza. Studiet vurderes til at have lav til moderat risiko for bias (Tabel 14).

Studiet af Li-Kim-Moy et al. (2017) sammenligner effekten af én dosis af enten en 3-valent inaktiveret influenzavaccine eller en hepatitis A vaccine i løbet af sæsonen 2011-12

(n = 6.969). Populationen er børn mellem seks måneder til under fire år. Der rapporteres på laboratorieverificeret influenza bivirkninger og alvorlige hændelser.

Studiet af Rolfes et al. (2017) sammenligner effekten af en 3-valent inaktiveret influenza-vaccine med en inaktiveret poliovaccine til børn under to år (n=4081). Studiet forløber i sæsonen 2010-2013. Deltagerne får to doser med én måneds interval og der er rapporteret på laboratorieverificeret influenza, bivirkninger og alvorlige hændelser, død samt indlæggelser.

Studiet af Vesikari et al. (2011) undersøger effekten af en adjuveret og ikke-adjuveret inaktiveret influenzavaccine, sammenlignet med en ikke-influenza kontrolvaccine (meningokok C eller tick-borne encephalitis vaccine) (n = 4707). Deltagerne modtog to doser med 28 dages mellemrum og studiet forløb over to influenzasæsoner (2007-2008 og 2008-2009). I studiet rapporteres på laboratorieverificeret influenza, immunogenitet og alvorlige hændelser.

Studiet af Sullender et al. (2019) undersøger effekten af en inaktiveret 3-valent influenza-vaccine sammenlignet med en inaktiveret poliovaccine (n = 4345). Studiet løb over tre sæsoner fra 2009 til 2011. Studiet rapporterer på laboratorieverificeret influenza og på bivirkninger samt alvorlige hændelser.

Studiet af Danier et al. (2019) er et fase 3 studie der undersøger effekten af en 4-valent inaktiveret influenzavaccine sammenlignet med en kontrolvaccine (hepatitis A vaccine, varicella eller konjugeret pneumokokvaccine) (n = 12.018). Studiet forløb over fem influenzasæsoner (2011-2014). Der blev rapporteret på laboratorieverificeret influenza, indlæggelser, antibiotikaforbrug, bivirkninger samt alvorlige hændelser.

Alle studier som sammenligner influenzavaccinen med en kontrolvaccine er vurderet til at have lav til moderat risiko for bias (Tabel 15).

## Effekt af interventionen og tiltro til estimerne

### Dødelighed

Resultaterne vedrørende det kritiske udfaldsmål *dødelighed* baserer sig på i alt 3 studier, herunder ét studie som sammenligner influenzavaccinen med placebo (Tabel 14), og 2 studier som sammenligner med en kontrolvaccine (Tabel 15).

#### Inaktiveret influenzavaccine versus placebo

I studiet af Pepin et al. (2019) kan der ikke påvises en forskel i dødelighed mellem børn som vaccineres med en influenzavaccine sammenlignet med en placebo-vaccine (RR: 4,00, 95 % CI: 0.45 – 35.70, p= 0.22). Tiltroen til estimatet er dog lavt, fordi effektestimatet er upræcist og usikkert (brede konfidensintervaller og data fra ét studie). Pepin et al. anfører, at de observerede dødsfald (n = 4 i interventionsgruppen; n = 1 i kontrolgruppen) ikke vurderes at være vaccine-relaterede.



### Inaktiveret influenzavaccine versus anden vaccine type

Resultaterne for inaktiverede influenzavacciner sammenlignet med en anden vaccine viser, at der for det kritiske udfaldsmål *dødelighed* ikke er nogen forskel i forekomsten af dødsfald (RR: 1,01, 95 % CI: 0,20-4,98,  $p = 0,99$ ). Dette estimat bygger på to randomiserede forsøg. Tiltroen til estimatet er lavt grundet et upræcist effektestimat (brede konfidensintervaller).

### **Alvorlige hændelser**

Resultaterne vedrørende det kritiske udfaldsmål *alvorlige hændelser* baserer sig på to randomiserede forsøg som sammenligner med en placebovaccine (Tabel 14) samt tre randomiserede forsøg som sammenligner med en anden type vaccine (Tabel 15).

### Inaktiveret influenzavaccine versus placebo

Resultaterne fra de to randomiserede forsøg som sammenligner med en placebovaccine kunne ikke påvise en forskel i forekomsten af alvorlige hændelser mellem grupperne (RR: 0,88, 95 % CI: 0,64-1,21,  $p = 0,45$ ). Tiltroen til estimatet er dog lavt grundet risiko for bias samt et upræcist effektestimat (brede konfidensintervaller). I studiet af Hobermann et al. (2003) anføres, at de tre observerede alvorlige hændelser i vaccinegruppen, potentielt alle kan være vaccine-relaterede (et barn med to tilfælde af epilepsi efter første vaccination, et barn med indtrækninger mellem ribbenene og hvæsende vejrtrækning efter revaccination, et barn med akut mave-tarminfektion efter første vaccination). I studiet af Pepin et al. vurderes, at ud af de observerede alvorlige hændelser er kun én event potentielt vaccine-relateret (godartede feberkrampe).

### Inaktiveret influenzavaccine versus anden vaccine type

Resultaterne fra de tre randomiserede forsøg som sammenligner med en anden vaccine kunne ligeledes ikke påvise en forskel i forekomsten af alvorlige hændelser mellem grupperne (RR: 0,95, 95 % CI: 0,78-1,14,  $p = 0,56$ ). Tiltroen til estimatet er lavt grundet risiko for bias samt et upræcist effektestimat (bredt konfidensinterval).

Ud af tre inkluderede randomiserede forsøg forekom der alvorlige hændelser i to af studierne. I studiet af Vesikari et al. (2011) nævnes at forekomsten af alvorlige hændelser er ligeligt fordelt mellem grupperne, og at der er tre alvorlige hændelser i hver af grupperne, som kunne relateres til vaccinen. I studiet af Rolfes et al. (2017) vurderes, at forekomsten af alvorlige hændelser ikke menes at være relateret til vaccinen.

## Alle indlæggelser

Resultaterne vedrørende det kritiske udfaldsmål *alle indlæggelser* er baseret på i alt 3 studier; ét randomiseret forsøg som sammenligner med en placebo vaccine og to randomiserede forsøg som sammenligner med en anden vaccinetype.

### Inaktiveret influenzavaccine versus placebo

Resultaterne fra Hoberman et al. (2003) kan ikke påvise, at der er en forskel i antallet af indlæggelser mellem børn som vaccineres med influenzavaccine sammenlignet med dem som vaccineres med placebo (RR: 1,35, 95 % CI: 0,87-2,10,  $p = 0,18$ ). I absolutte tal viser estimatet at der er 33 flere per 1.000 børn som indlægges i gruppen som modtager influenzavaccinen, men konfidensintervallet er meget bredt (95% CI: 12 færre til 104 flere). Tiltroen til estimatet er lavt på grund af et usikkert effektestimat (bredt konfidensinterval og kun data fra ét studie). Hoberman et al. vurderer selv, at studiet ikke var tilstrækkeligt stort til at kunne detektere reelle forskelle i antallet af indlæggelser.

### Inaktiveret influenzavaccine versus anden vaccine type

Her viser analysen, at der umiddelbart ikke er nogen forskel i antallet af indlæggelser (RR: 1,02, 95 % CI: 0,79-1,32,  $p = 0,87$ ). Tiltroen til estimatet er moderat, grundet et upræcist effektestimat (bredt konfidensinterval).

## Laboratorieverificeret influenza

Resultaterne vedrørende det vigtige udfaldsmål laboratorieverificeret influenza er baseret på i alt syv randomiserede forsøg. To studier sammenligner med placebo (Tabel 14), mens fem studier sammenligner med en anden vaccinetype (Tabel 15).

### Inaktiveret influenzavaccine versus placebo

Resultaterne fra Hoberman et al. (2003) og Pepin et al. (2019) viser, at der ses en reduktion i antallet af laboratiebekræftede influenzatilfælde hos børn der vaccineres med en influenzavaccine sammenlignet med børn, som vaccineres med placebo (RR: 0,49, 95 % CI: 0,40-0,59,  $p < 0,00001$ ). I absolutte tal svarer dette til, at der er 50 færre influenzatilfælde (95 % CI: 59 færre til 40 færre) per 1.000 børn som influenzavaccineres sammenlignet med dem, som vaccineres med placebo. Tiltroen til estimatet er højt.

### Inaktiveret influenzavaccine versus anden vaccine type

Resultaterne fra studierne som sammenligner med andre vaccinetyper viser ligeledes, at influenzavaccination reducerer antallet af laboratorieverificerede influenzatilfælde (0,69 (95 % CI: 0,55 – 0,88,  $p = 0,002$ ). I absolutte tal svarer dette til 33 færre (CI: 95 % 49 færre til 13 færre) tilfælde per 1.000 børn som influenzavaccineres. Tiltroen til estimatet er moderat på grund af inkonsistente resultater, da den statistiske heterogenitet er høj.

## Brug af antibiotika

Resultaterne vedrørende det vigtige udfaldsmål brug af antibiotika baserer sig på to randomiserede studier, ét studiet (Hoberman et al., 2003) som sammenligner med placebo og ét studie (Danier et al, 2019) som sammenligner med en anden vaccinetype.

*Inaktiveret influenzavaccine versus placebo*

Studiet af Hoberman et al. (2003) kan ikke påvise en forskel i antibiotikaforbrug mellem de to grupper (MD: 0,11, 95 % CI: -0,23-0,45,  $p = 0,52$ ). Tiltroen til estimatet er lavt, grundet et upræcist effektestimat (brede konfidensintervaller, kun data fra ét studie).

*Inaktiveret vaccine versus anden vaccine type*

Her viser analysen, at der ses en reduktion i brugen af antibiotika blandt børn som influenzavaccineres sammenlignet med børn som vaccineres med en anden vaccinetype (RR: 0,49, 95 % CI: 0,25-0,96,  $p = 0,04$ ). I absolutte tal svarer det til at der er 33 færre per 1000 børn (95 % CI: 44 færre til 2 færre) som behandles med antibiotika i gruppen af børn som influenzavaccineres. Tiltroen til estimatet er lavt grundet et upræcist estimat (bredt konfidensinterval, kun data fra ét studie).

**Sygdom hos familiemedlem**

Evidensgennemgangen bygger på ét randomiseret studie (Hoberman et al., 2003). Der kunne ikke påvises en effekt af influenzavaccination (MD: 0,15, 95 % CI: -0,13-0,42,  $p = 0,29$ ). Tiltroen til estimatet er dog lavt, grundet et upræcist effektestimat (bredt konfidensinterval, kun data fra ét studie).

**Evidenstabeller**

Tabel 14: Randomiserede studier vedr. effekten af inaktiveret influenzavaccine til raske børn under to år sammenlignet med placebo.

Udfaldsmål	Resultater Relativ risiko (95 % CI)	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Placebo	Inaktiveret influenzavaccine		
<b>Dødelighed (kritisk)</b>	<b>4.00 (95 % CI: 0,45 – 35.70)</b> Data fra 3226 patienter i 1 studie <sup>1</sup>	1 per 1.000	4 per 1.000  Forskel: 3 færre per 1.000 (95 % CI: 1 færre - 35 mere)	LAV På grund af meget alvorligt upræcist effektestimat <sup>2</sup>	Effekten på dødelighed er usikker.
<b>Alvorlige hændelser (kritisk)</b>	<b>0.88 (95 % CI: 0,64 – 1.21)</b> Data fra 3991 patienter i 2 studier <sup>3</sup>	42 per 1.000	37 per 1.000  Forskel: 5 færre per 1.000 (95 % CI: 15 færre - 9 mere)	LAV På grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat <sup>4</sup>	Influenzavaccination påvirker muligvis ikke forekomsten af alvorlige hændelser.
<b>Alle indlæggelser (kritisk)</b>	<b>1,35 (95 % CI: 0,87 – 2,1)</b>	95 per 1.000	128 per 1.000	LAV	

	Data fra 765 patienter i 1 studie <sup>5</sup>	Forskel: 33 mere per 1.000 (CI: 95 % 12 færre - 104 mere)		På grund af meget alvorligt upræcist effekt-estimat <sup>6</sup>	Effekten på alle indlæggelser er usikker.
Laboratorie verificeret influenza (vigtig)	0,49 (95 % CI: 0,40 – 0,59) Data fra 5766 patienter i 2 studier <sup>7</sup>	98 per 1.000	48 per 1.000	HØJ	Influenzavaccination nedsætter sandsynligvis laboratorie verificeret influenza i nogen grad.
		Forskel: 50 færre per 1.000 (95 % CI: 59 færre - 40 færre)			
Brug af antibiotika (Courses of antibiotics) (vigtig)	Data fra 765 patienter i 1 studie <sup>8</sup>	Forskel: MD 0.11 højere (95 % CI: 0,23 lavere - 0,45 højere)		LAV På grund af meget alvorligt upræcist effekt-estimat <sup>9</sup>	Influenzavaccination påvirker muligvis ikke brugen af antibiotika i betydelig grad.
Tilfælde af anden sygdom hos familiemedlem (vigtig)	Data fra 765 patienter i 1 studie <sup>10</sup>	Forskel: MD 0.15 højere (95 % CI: 0,13 lavere - 0,43 højere)		LAV På grund af meget alvorligt upræcist effekt-estimat <sup>11</sup>	Influenzavaccination påvirker muligvis ikke tilfælde af anden sygdom hos familiemedlem i betydelig grad.

1. Pepin 2019 [5]
2. **Upæcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie
3. Hoberman 2003 [1] Pepin 2019 [5]
4. **Risiko for bias: Alvorlig.** Allocation concealment, manglende blinding **Upæcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller
5. Hoberman 2003 [1]
6. **Upæcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie;
7. Hoberman 2003 [1] Pepin 2019 [5]
8. Hoberman 2003 [1]
9. **Upæcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie;
10. Hoberman 2003 [1]
11. **Upæcist effekttestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie;

Tabel 15: Randomiserede studier vedr. effekten af inaktiveret influenzavaccine til raske børn under to år sammenlignet med en anden vaccine

Udfaldsmål	Resultater Relativ risiko (95 % CI)	Effektestimater		Tiltro til estimat- terne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Anden vaccine	Inaktive- ret influ- enza- vaccine		
<b>Dødelighed (kritisk)</b>	1,01 (95 % CI: 0,2 – 4,98)  Data fra 6.276 patienter i 2 studier <sup>1</sup>	1 per 1.000	1 per 1.000	LAV  På grund af me- get alvorligt upræcist effekt- estimat <sup>2</sup>	Influenzavac- cine påvirker muligvis ikke dødeligheden i betydelig grad.
		Forskel: 0 færre per 1.000 (95 % CI: 1 færre - 4 mere)			

<b>Alvorlige hændelser (kritisk)</b>	0,95 (95 % CI: 0,78 – 1,14) Data fra 6.969 patienter i 3 studier <sup>3</sup>	57 per 1.000	54 per 1.000	LAV På grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt upræcist effektestimat <sup>4</sup>	Influenzavaccine påvirker muligvis ikke forekomsten af alvorlige hændelser i betydelig grad.
		Forskel: 3 færre per 1.000 (95 % CI: 13 færre - 8 mere)			
<b>Alle indlæggelser (kritisk)</b>	<b>1,02 (95 % CI: 0,79 – 1,32)</b> Data fra 6218 patienter i 2 studier <sup>5</sup>	33 per 1.000	34 per 1.000	MODERAT På grund af alvorligt upræcist effektestimat <sup>6</sup>	Influenzavaccine påvirker sandsynligvis ikke forekomsten af indlæggelser i betydelig grad.
		Forskel: 1 mere per 1.000 (95 % CI: 7 færre – 1 mere)			
<b>Laboratorie verificeret influenza (vigtig)</b>	<b>0,69 (95 % CI: 0,55 – 0,88)</b> Data fra 8190 patienter i 5 studier <sup>7</sup>	108 per 1.000	75 per 1.000	MODERAT På grund af alvorligt inkonsistente resultater <sup>8</sup>	Influenzavaccine nedsætter muligvis forekomsten af laboratorie verificeret influenza i betydelig grad.
		Forskel: 33 færre per 1.000 (95 % CI: 49 færre - 13 færre)			
<b>Brug af antibiotika (vigtig)</b>	0,49 (95 % CI: 0,25 – 0,96) Data fra 1049 patienter i 1 studie <sup>9</sup>	58 per 1.000	28 per 1.000	LAV På grund af meget alvorligt upræcist effektestimat <sup>10</sup>	Influenzavaccine nedsætter muligvis brugen af antibiotika i nogen grad.
		Forskel: 30 færre per 1.000 (95 % CI: 44 færre - 2 færre)			

1. Rolfes 2017 [2], Vesikari 2011 [14].

2. **Upræcist effektestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller;

3. Li-Kim-Moy 2017 [3], Vesikari 2011 [4], Rolfes 2017 [2]

4. **Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, manglende blinding i evalueringen; **Upræcist effektestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller;

5. Rolfes 2017 [2] Danier 2019

6. **Upræcist effektestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller,

7. Rolfes 2017 [2], Li-Kim-Moy 2017 [3], Vesikari 2011 [4] Sullender 2019, Danier 2019

8. **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Den statistiske heterogenitet er høj. I<sup>2</sup>=33

9. **Danier 2019**

10. **Upræcist effektestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller; kun data fra ét studie

#### Referencer

1. Hoberman, Alejandro, et al. "Effectiveness of inactivated influenza vaccine in preventing acute otitis media in young children: a randomized controlled trial." *Jama* 290.12 (2003): 1608-1616.
2. Rolfes MA, Goswami D, Sharmeen AT, Yeasmin S, Parvin N, Nahar K, et al. Efficacy of trivalent influenza vaccine against laboratory-confirmed influenza among young children in a randomized trial in Bangladesh. *Vaccine*. 2017;35(50):6967-76.
3. Li-Kim-Moy JP, Yin JK, Heron L, Leask J, Lambert SB, Nissen M, et al. Influenza vaccine efficacy in young children attending childcare: A randomised controlled trial. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(1):47-54.

4. Vesikari, Timo, et al. "Oil-in-water emulsion adjuvant with influenza vaccine in young children." *New England Journal of Medicine* 365.15 (2011): 1406-1416.
5. Pepin, Stephanie, et al. "Efficacy, immunogenicity, and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children aged 6–35 months: a multi-season randomised placebo-controlled trial in the Northern and Southern Hemispheres." *Vaccine* 37.13 (2019): 1876-1884.
6. Sullender, Wayne M., et al. "Efficacy of inactivated trivalent influenza vaccine in rural India: a 3-year cluster-randomised controlled trial." *The Lancet Global Health* 7.7 (2019): e940-e950.
7. Danier, Jasur, et al. "Clinical presentation of influenza in children 6 to 35 months of age: findings from a randomized clinical trial of inactivated quadrivalent influenza vaccine." *The Pediatric infectious disease journal* 38.8 (2019): 866-872.

### Sammenfatning

Det samlede evidensgrundlag for spørgsmålet om effekten af influenzavaccination til børn under 2 år baseres på syv randomiserede forsøg. Det var muligt at få svar på de kritiske udfaldsmål; *dødelighed*, forekomst af *alvorlige hændelser* og *alle indlæggelser*, samt de vigtige udfaldsmål *laboratorieverificeret influenza*, *brug af antibiotika* og *tilfælde af anden sygdom hos familiemedlem*. Vi fandt ikke brugbare data på de vigtige udfaldsmål *laboratorieverificerede influenzaindlæggelser* og *influenzalungebetændelse*.

Resultaterne bekræfter, at der ses en reduktion i antallet af laboratoriebekræftede influenzatilfælde hos børn under to år, der vaccineres med en influenzavaccine sammenlignet med børn, som vaccineres enten med placebo (RR: 0,49, 95 % CI: 0,40-0,59,  $p < 0.00001$ ) eller med en anden vaccinetype (0,69 (95 % CI: 0,55 – 0,88,  $p = 0.002$ ). I absolute tal svarer dette til, at der i studierne hvor der sammenlignes med placebo er 50 færre influenzatilfælde (59 færre til 40 færre) per 1.000 børn og i studierne som sammenligner med en anden vaccinetype er 33 færre (CI: 95 % 49 færre til 13 færre) tilfælde per 1.000 børn som influenzavaccineres. Tiltroen til estimatet er moderat til højt.

Der kan ikke påvises en forskel i dødelighed eller alvorlige hændelser mellem børn som vaccineres med en inaktiveret influenzavaccine sammenlignet med en placebo eller en anden vaccinetype. Tolkningen af resultaterne bør dog tages med forbehold, idet tiltroen til estimerne generelt var lavt på grund af upræcise effektestimater, herunder primært på grund af brede konfidensintervaller. Resultaterne kunne ligeledes ikke påvise en forskel i antallet af indlæggelser, men også her er der usikkerhed omkring tolkningen på grund af upræcise effektestimater.

Resultaterne vedrørende antibiotikaforbrug er usikre, idet der i studiet som sammenligner influenzavaccination med placebo ikke kan påvises en forskel, mens resultaterne fra studiet som sammenligner med en anden vaccinetype tyder på, at færre af de influenzavaccinerede børn behandles med antibiotika. Tiltroen til estimerne er dog lavt, og tolkningen derfor usikker.

#### 4.5.7. Levende svækket influenzavaccine til raske børn mellem to til seks år

I dette fokuserede spørgsmål ønskes det belyst, hvad effekten er af vaccination med en levende svækket influenzavaccine til raske børn mellem to til seks år sammenlignet med ingen vaccine.

##### Resultatet for litteratursøgningen

Ud fra en systematisk litteratursøgning er det muligt at få svar på de kritiske udfaldsmål; *dødelighed*, forekomst af *alvorlige hændelser* og *alle indlæggelser* samt de vigtige udfaldsmål *laboratorieverificeret influenza*, *forekomst af infektioner i de nedre luftveje* og *antibiotikaforbrug*. Det har ikke været muligt at finde evidens vedrørende det vigtige udfaldsmål *laboratorieverificerede influenzaindlæggelser* eller *reduktion i indlæggelser og dødelighed relateret til andre risikogrupper*.

Søgning efter sekundærlitteratur identificerede fire reviews (Ambrose 2012; Andersohn 2014; Caspard 2017; Jefferson 2018). Studiet af Jefferson et al. (2018) er et Cochrane review der bidrager med fem relevante randomiserede forsøg (Belsche 1998, Piedra 2002, Belsche 2000, Clover 1991, Brooks 2016) mens reviewet af Andersohn et al. (2004) bidrager med ét relevant observationelt studie (Toback 2013). Der er ikke identificeret yderligere studier på baggrund af en søgning efter primærlitteratur.

Det samlede evidensgrundlag for det pågældende fokuserede spørgsmål bygger således på seks publikationer.

##### Randomiserede forsøg

Studiet af Belsche et al. (1998) er et multicenter studie, der undersøger effekten af en levende svækket 3-valent vaccine, givet som næsespray (n = 1.602). Populationen inkluderer børn i alderen et til seks år, og studiet er udført i perioden fra 1996-1997. En andel af deltagerne modtager én dosis næsespray, mens de resterende modtager to doser med 60 dages mellemrum. Der er rapporteret på forekomsten af alvorlige hændelser, immunogenitet, antibiotikaforbrug i forbindelse med feber og mellemørebetændelse samt laboratorieverificeret influenza. Studiet af Piedra et al. (2002) er en udvidelse af studiet af Belsche et al. (1998), der bidrager med yderligere informationer omkring bivirkninger samt antibiotikaforbrug for de deltagere, der er inkluderet i det oprindelige studie af Belsche et al. (1998).

Studiet af Belsche et al. (2000) er et multicenter studier, der over to influenzasæsoner (1996-1997 og 1997-1998) undersøger effekten af en levende svækket, 3-valent vaccine givet som næsespray. Populationen inkluderer børn i alderen fra to til syv år (26-85 måneder). I løbet af den første influenzasæson inkluderes 1.070 børn i interventionsgruppen, imens 532 børn inkluderes i placebogruppen. Hhv. 86 % og 83 % af disse børn bliver revaccineret i løbet af den anden influenzasæson. Der er rapporteret data vedrørende immunogenitet, forekomsten af laboratorieverificeret influenza, forekomst af alvorlige hændelser, forekomst af nedre luftvejsinfektioner samt brug af antibiotika i forbindelse med feber.



Studiet af Clover et al. (1991) sammenligner effekten af én dosis af en 2-valent levende svækket influenzavaccine med enten en 3-valent inaktiveret vaccine eller placebo (n = 192). Studiet inkluderer børn og unge i alderen tre til 19 år, hvor deltagerne inddeles i aldersgrupperne tre til ni år og 10 til 19 år. Der er i metaanalysen kun ekstraheret data fra de tre- til ni-årige. Der er rapporteret om immunogenitet, forekomst af nedre luftvejsinfektioner og laboratorieverificeret influenza.

Studiet af Brooks et al. (2016) undersøger ligeledes effekten af en levende svækket vaccine eller placebo givet som næsespray til børn i alderen to til fire år i influenzasæsonen 2012-2013 (n = 1761). Der rapporteres på bivirkninger, alvorlige hændelser samt laboratorieverificeret influenza.

### Observationelt studie

Studiet af Toback et al. (2013) er et prospektivt observationelt studie, der undersøger effekten af en levende svækket influenzavaccine sammenlignet med en 3-valent inaktiveret vaccine og ikke-vaccinerede deltagere. Populationen inkluderer børn i alderen to til fem år (24 til 59 måneder). Der rapporteres på forekomsten af lungebetændelse, indlæggelser og alvorlige bivirkninger.

### Effekt af interventionen og tiltro til estimaterne

#### Dødelighed og hospitalsindlæggelser

Rapportering af de to kritiske udfaldsmål *hospitalsindlæggelser* samt *dødelighed* stammer fra ét observationelt studie (Toback et al., 2013). Grundet mangelfuld rapportering i selve studiet er det ikke muligt at inkludere data i en metaanalyse. Toback et al. anfører at der er en reduktion af hospitalsindlæggelser efter vaccination, samt at der ikke er registreret dødsfald i vaccinegruppen. Tiltroen til begge estimater er meget lav grundet alvorlig risiko for bias samt at disse estimater stammer fra ét studie (Tabel 17).

#### Alvorlige hændelser

Resultaterne vedrørende det kritiske udfaldsmål *alvorlige hændelser* stammer fra to randomiserede forsøg. Resultaterne kan ikke bekræfte en forskel mellem grupperne (RR: 1,99, 95 % CI: 0,22-17,74, p = 0,54). Tiltroen til estimatet er moderat på grund af et upræcist effekttestimat (bredt konfidensinterval). Ud af de to inkluderede studier forekommer alvorlige hændelser kun i ét af disse (Belsche et al., 1998). I studiet vurderes, at forekomsten af alvorlige hændelser ikke er relateret til vaccinen.

#### Laboratorieverificeret influenza

Resultaterne vedrørende det vigtige udfaldsmål *laboratorieverificeret influenza* bygger på data fra fire randomiserede forsøg. Resultaterne viser en reduktion i forekomsten af laboratorieverificeret influenza hos børn, som blev vaccineret med den svækkede levende vaccine sammenlignet med dem, som ikke blev influenzavaccineret (RR: 0,23, 95 % CI: 0,07-0,75, p = 0,02). I absolutte tal svarer dette til, at der er 154 færre tilfælde af laboratorieverificeret influenza (95 % CI: 185 færre til 50 færre) per 1.000 børn som influenzavaccineres, sammenlignet med børn som ikke vaccineres. Tiltroen til estimatet er moderat på grund af inkonsistente resultater og høj statistisk heterogenitet.



### Forekomst af nedre luftvejsinfektioner

Der er to randomiserede forsøg, som rapporterer data vedrørende det vigtige udfaldsmål *forekomst af nedre luftvejsinfektioner*. Analysen påviser en reduktion i forekomsten af nedre luftvejsinfektioner (samlet estimat for pneumoni, bronkitis og hvæsende vejrtrækning) (RR: 0,07, 95 % CI: 0,01-0,43,  $p = 0,004$ ). I absolutte tal svarer dette til, at der er 19 færre per 1.000 børn med nedre luftvejsinfektioner blandt dem, der bliver vaccineret sammenlignet med dem, der ikke gør (95 % CI: 20 færre til 12 færre). Tiltroen til begge estimater er moderat, grundet heterogenitet.

### Brugen af antibiotika

Der var ét randomiseret studie som rapporterede data vedrørende det vigtige udfaldsmål *brugen af antibiotika*. Her kan resultaterne ikke bekræfte at der er en sikker effekt af influenzavaccination på antibiotikaforbruget (RR: 1,38, 95 % CI: 0,81-2,34,  $p = 0,23$ ). Estimatet viser, at der i absolutte tal er 13 flere per 1.000 personer (95 % CI: 6 færre - 45 flere), der gjorde brug af antibiotika efter at være blevet vaccineret med den levende svækkede vaccine, men tiltroen til estimatet er lavt, på grund af et upræcist effektestimat (brede konfidensintervaller, data kun fra ét studie).

Studiet af Belsche et al. (2000) rapporterer ligeledes på anvendelsen af antibiotika, men uden at det er muligt at inkludere data i en metaanalyse. Belsche et al. rapporterer, at brugen af antibiotika i forbindelse med feber samt mellemørebetændelse er reduceret med hhv. 27 % og 28 % i de grupper som har modtaget vaccinen. Samlet set vurderes det, at effekten på antibiotikaforbrug er usikker.

### Evidenstabeller

Tabel 16: Randomiserede forsøg vedr. levende svækket influenzavaccine til raske børn mellem to og seks år

Udfaldsmål	Resultater Relativ ri- siko (95% CI)	Effektestimater		Tiltro til estima- terne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Ingen vac- cine	Levende svækket influenza- vaccine		
Alvorlige hændelser (kritisk)	1,99 (95 % CI: 0,22 - 17,75) Data fra 2.960 per- soner i 2 studier <sup>1</sup>	1 per 1.000	2 per 1.000	MODERAT På grund af alvor- ligt upræcist ef- fektestimat <sup>2</sup>	Levende svæk- ket vaccine på- virker sandsyn- ligvis ikke fore- komst af alvor- lige hændelser i betydelig grad.
		Forskel: 1 mere per 1.000 (95 % CI: 1 færre - 17 mere)			
Laboratorie- verificeret influ- enza (Vigtig)	0,23 (95 % CI: 0,07 - 0,75)	199 per 1.000	46 per 1.000	MODERAT	Levende svæk- ket influenzavac- cine nedsætter

	Data fra 4.675 personer 4 studier <sup>3</sup>	Forskel: 153 færre per 1.000 (95 % CI: 185 færre - 50 færre)		På grund af alvorligt inkonsistente resultater <sup>4</sup>	sandsynligvis laboratorieverificeret influenza væsentligt.
Forekomst af infektion i de nedre luftveje (Vigtig)	<b>0,07 (95 % CI: 0,01 - 0,43)</b> Data fra 1.436 personer i 2 studier <sup>5</sup>	20 per 1.000	1 per 1.000	MODERAT På grund af alvorligt inkonsistente resultater <sup>6</sup>	Levende svækket influenzavaccine nedsætter sandsynligvis forekomst af infektion i de nedre luftveje i nogen grad.
Brug af antibiotika <sup>7</sup> (vigtig)	<b>1,38 (95 % CI: 0,81 - 2,34)</b> Data fra 1.602 personer i 1 studie <sup>8</sup>	34 per 1.000	47 per 1.000	LAV På grund af meget alvorligt upræcist effektestimat <sup>9</sup>	Effekten på antibiotika forbrug er usikker.

1. Belshe 2000 [1], Belshe 1998 [2]
2. **Upræcist effektestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller;
3. Clover 1991 [4], Brooks 2016 [3], Belshe 2000 [1], Belshe 1998 [2]
4. **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Den statistiske heterogenitet er høj. I<sup>2</sup>=96 %;
5. Clover 1991 [4], Belshe 2000 [1]
6. **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Den statistiske heterogenitet er høj. I<sup>2</sup>=36 %;
7. Tal ikke inkluderet i metaanalysen: studiet af Belshe et al (1) nævner at tilfældet af feber syge samt otitis media hvortil der var udskrevet antibiotika, blev reduceret med hhv. 27% og 28% i vaccinegruppen.
8. Piedra 2002 [5]
9. **Upræcist effektestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie;

Tabel 17: Observationelle studier vedr. levende svækket influenzavaccine til raske børn mellem to og seks år.

Udfaldsmål	Resultater	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Ingen vaccine	Levende svækket influenza-vaccine		
<b>Alle indlæggelser (kritisk)</b>	Baseret på data fra patienter i et studie <sup>10</sup>	<i>"The rate of any hospitalization within 180 days postvaccination was significantly decreased after vaccination with LAIV in 3 comparisons; 1 vs unvaccinated control in the 24-35 months co-</i>		MEGET LAV På grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat <sup>11</sup>	Data ikke blev rapporteret på en måde der tillod beregning af et effektestimat.

		<i>hort, and 2 vs TIV recipients for all ages, 3 and for the 24-35 months cohort"</i>		
<b>Dødelighed (kritisk)</b>	Baseret på data fra patienter i et studie <sup>12</sup>	<i>"There were no deaths in the vaccination group. There is no information regarding the unvaccinated group."</i>	MEGET LAV På grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effekt-estimat <sup>13</sup>	Data ikke blev rapporteret på en måde der tillod beregning af et effekt-estimat.

10. Toback 2013 [6]

11. **Risiko for bias: Meget alvorlig.** Probably misclassification of outcome, missing data, selective outcome reporting and possible residual confounding; **Up-ræcist effekt-estimat: Meget alvorlig.** No CI available;

12. Toback 2013 [6]

13. **Risiko for bias: Meget alvorlig.** Probably misclassification of outcome, missing data, selective outcome reporting and possible residual confounding; **Up-ræcist effekt-estimat: Meget alvorlig.** No CI available;

#### Referencer

1. Belshe RB, Gruber WC, Mendelman PM, Cho I, Reisinger K, Block SL, et al. Efficacy of vaccination with live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine against a variant (A/Sydney) not contained in the vaccine. *J Pediatr.* 2000;136(2):168-75.
2. Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998;338(20):1405-12.
3. Brooks WA, Zaman K, Lewis KD, Ortiz JR, Goswami D, Feser J, et al. Efficacy of a Russian-backbone live attenuated influenza vaccine among young children in Bangladesh: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health.* 2016;4(12):e946-e54.
4. Clover RD, Crawford S, Glezen WP, Taber LH, Matson CC, Couch RB. Comparison of heterotypic protection against influenza A/Taiwan/86 (H1N1) by attenuated and inactivated vaccines to A/Chile/83-like viruses. *J Infect Dis.* 1991;163(2):300-4.
5. Piedra, Pedro A., et al. "Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children." *Pediatrics* 110.4 (2002): 662-672.
6. Toback SL, Ambrose CS, Eaton A, Hansen J, Aukes L, Lewis N, et al. A postlicensure evaluation of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children 24-59 months of age. *Vaccine.* 2013;31(14):1812-8.

#### Sammenfatning

Det samlede evidensgrundlag for spørgsmålet vedrørende effekten af en levende svækket influenzavaccine til børn i alderen 2-6 år bygger på fem randomiserede forsøg og ét observationelt studie, hvor der findes data på de kritiske udfaldsmål; *dødelighed*, forekomst af *alvorlige hændelser* og *alle indlæggelser* samt de vigtige udfaldsmål *laboratorie-verificeret influenza*, *influenzalungebetændelse* og *antibiotikaforbrug*. Det var ikke muligt at finde evidens vedrørende det vigtige udfaldsmål *laboratorieverificerede influenza-indlæggelser* eller *reduktion i indlæggelser og dødelighed relateret til andre risikogrupper*.

Resultaterne viser, at vaccination med en levende svækket influenzavaccine sandsynligvis nedsætter risikoen for laboratorieverificeret influenza hos børn i alderen 2-6 år (RR: 0,23,

95 % CI: 0,07-0,75,  $p = 0,02$ ), hvilket i absolutte tal svarer til 154 færre tilfælde af laboratorieverificeret influenza (95 % CI: 185 færre til 50 færre) per 1.000 influenzavaccinerede børn. Tiltroen til estimatet er moderat på grund af heterogenitet imellem studierne.

Resultaterne kunne ikke påvise en øget risiko for alvorlige hændelser hos børn som vaccineres med en levende svækket vaccine sammenlignet med børn som ikke vaccineres (RR: 1,99, 95 % CI: 0,22-17,74,  $p = 0,54$ ). Tiltroen til estimatet er dog kun moderat på grund af et upræcist effektestimat (bredt konfidensinterval).. Resultaterne vedrørende dødsfald, alle indlæggelser og antibiotikaforbrug er usikre, og der kan ikke drages konklusioner om disse.

Høringsversion

#### 4.5.8. Influenzavaccination af sundhedspersonale

I dette fokuserede spørgsmål ønskes det belyst, hvad effekten er af influenzavaccination til sundhedspersonale sammenlignet med ingen vaccination.

##### Resultat af litteratursøgningen

Ud fra den systematiske litteratursøgning er det muligt at få svar på de kritiske udfaldsmål *alvorlige hændelser (personale)*, *forekomst af hospitalsindlæggelser (personale)* *dødelighed (patienter)*, *indlæggelser (patienter)*, *influenzalignende sygdom (patienter)*, *laboratorieverificeret influenza (patienter)*. Af de vigtige udfaldsmål har det været muligt at få belyst *sygefravær og laboratorieverificeret influenza hos personalet*.

Søgningen efter sekundærlitteratur identificerede fem relevante reviews (Ahmed 2014; Imai 2018; Kliner 2016; Ng 2011; Thomas 2016). Reviewet af Ahmed et al. (2014) bidrog med fire randomiserede forsøg (Carmen 2000; Hayward 2006; Lemaitre 2009; Potter 1997), mens reviewet fra Imai et al. (2018) bidrog med tre randomiserede forsøg (Saxen 1988; Wilde 1999; Weingarten 1988) og ét observationelt studie (Chan 2008). Der blev ikke identificeret yderligere studier på baggrund af en søgning efter primærlitteratur.

Det samlede evidensgrundlag for det pågældende fokuserede spørgsmål bygger således på otte publikationer.

##### Randomiserede forsøg

Tre af de inkluderede randomiserede forsøg er klyngerandomiserede studier, hvor de enkelte plejehjem/sygehus er randomiseret til enten at tilbyde eller ikke tilbyde influenzavaccination til personalet. Studiet af Carmen et al. (2000) inkluderer således personale fra 20 forskellige hospitaler, der huser langtidssyge ældre. Forekomsten af død og laboratorieverificeret influenza efter vaccination er monitoreret blandt patienterne i perioden 1996-1997. Af de 1.437 patienter inkluderet i studiet er 527 af disse vilkårligt udtaget til at blive laboratorietestet for influenza. Studiet af Hayward et al. (2006) inkluderer 44 plejehjem med 2.604 beboere samt 1.703 personale. Forekomsten af død, influenzalignende symptomer og indlæggelser hos patienterne vurderes i influenzasæsonerne 2003-2004 og 2004-2005. Studiet af Lemaitre et al. (2009) inkluderer 40 plejehjem med beboere over 60 år. Studiet forløber i perioden fra 2006-2007, hvor der løbende er rapporteret på forekomsten af død, influenzalignende symptomer og indlæggelser hos beboerne. Derudover er sygefraværet hos personalet rapporteret.

De resterende tre randomiserede forsøg anvender randomisering af personalet. Studiet af Potter et al. (1997) inkluderer 12 hospitaler, der tilsammen huser 1.059 langtidssyge ældre. Personalet er randomiseret til enten at blive eller ikke blive influenzavaccineret i sæsonen 1994-1995. Der er rapporteret på mortalitet og laboratorieverificeret influenza hos patienterne. Studiet af Saxen et al. (1999) inkluderer i alt 800 personer, der arbejder på pædiatriske sygehuse. Personalet modtager enten en influenzavaccine eller placebo indsprøjtning. Der er rapporteret på sygefravær hos personalet. Studiet af Weingarten et al. (1988) inkluderer i alt 179 hospitalsmedarbejdere, der er randomiseret til enten at blive

influenzavaccineret eller modtage placebo indsprøjtning. Der er rapporteret på sygefravær samt forekomst af alvorlige bivirkninger hos personalet. Studiet af Wilde et al. (1999) inkluderer 264 medarbejdere fra to universitetshospitaler. Personalet er randomiseret til at modtage enten placebo eller influenzavaccine. Studiet forløb i influenzasæsonerne 1992-1993 og 1994-1995. Der er rapporteret på laboratorieverificeret influenza, bivirkninger og sygefravær hos personalet.

Wilde et al. er vurderet til at have lav risiko for bias, mens de resterende studier er vurderet til at have høj risiko for bias (Tabel 18).

### Observationelt studie

Studiet af Chan et al. (2008) er et retrospektivt observationelt studie. Populationen udgøres af hospitalspersonalet, der alle modtager tilbud om at blive influenzavaccineret i sæsonen 2004-2005. Ud af de 2.644 der modtager tilbuddet om vaccination, modtager 500 personer derudover også et spørgeskema. Ud fra svar på spørgeskemaet er personalet inddelt i en gruppe, der er vaccineret og en gruppe, der ikke er vaccineret. Studiet rapporterer på forekomst af hospitalsindlæggelser hos personalet (Tabel 19).

### Effekt af interventionen og tiltro til estimaterne

#### Alvorlige hændelser

For det kritiske udfaldsmål *alvorlige hændelser* rapporterer tre af de randomiserede forsøg, at der ikke er observeret alvorlige hændelser i forbindelse med vaccination af personalet. Tiltroen til resultatet er moderat (Tabel 18).

#### Indlæggelse blandt personalet

Resultatet vedrørende det kritiske udfaldsmål *indlæggelse af personalet* stammer fra ét observationelt studie. Resultatet viser her ingen forskel i antallet af indlæggelser som følge af vaccinationen (RR 0,33 95 % CI: 0,01-8,07,  $p = 0,50$ ). Tiltroen til estimatet er meget lavt grundet alvorlig risiko for bias samt upræcist effektestimat (Tabel 19).

#### Dødelighed blandt patienter

Fire randomiserede forsøg rapporterede data vedrørende det kritiske udfaldsmål *mortalitet blandt patienter*. Her viser resultaterne, at vaccination af personalet reducerede dødeligheden (RR: 0,69, 95 % CI: 0,59-0,81,  $p < 0,00001$ ), hvilket i absolutte tal svarer til, at der er 40 færre dødsfald per 1000 patienter (95 % CI: 53 færre til 25 færre). Tiltroen til estimatet er lavt grundet risiko for bias (Tabel 18).

#### Indlæggelser blandt patienter

To randomiserede forsøg rapporterer data på det vigtige udfaldsmål *indlæggelser blandt patienterne*. Der kan ikke påvises en sikker effekt på antallet af indlæggelser hos patienter når personalet vaccineres (RR 0,89, 95 % CI: 0,68-1,17,  $p = 0,42$ ). Tiltroen til estimatet er dog lavt på grund af et usikkert effektestimat, risiko for bias samt inkonsistente resultater, og tolkningen er derfor usikker (Tabel 18).

### Patienter med influenzalignende symptomer

Tre af de randomiserede forsøg rapporterer på det kritiske udfaldsmål *influenzalignende sygdom* hos patienter. Her viser analysen at vaccination af sundhedspersonale reducerer influenzalignende sygdom hos patienter (RR 0,59, 95 % CI: 0,46-0,75,  $p < 0,0001$ ), hvilket i absolutte tal svarer til 58 færre tilfælde af influenzalignende sygdom per 1000 patienter (95 % CI: 76 færre til 35 færre). Tiltroen til estimatet er dog meget lavt grundet alvorlig risiko for bias samt statistisk heterogenitet.

### Laboratorieverificeret influenza hos patienterne

Der er to randomiserede forsøg, der rapporterer data vedrørende det kritiske udfaldsmål *laboratorieverificeret influenza hos patienterne*. Der kan ikke påvises en forskel i forekomsten af laboratorieverificerede influenzatilfælde hos patienterne, når personalet vaccineres mod influenza (RR 0,73, 95 % CI: 0,44-1,19,  $p = 0,21$ ). Tiltroen til estimatet er dog lavt på grund af et upræcist effektestimat, og tolkningen er derfor usikker.

Der er ét randomiseret forsøg, der rapporterer på *laboratorieverificeret influenza hos patienter der er afgået ved døden*. Her kunne man ligeledes ikke påvise en effekt af influenzavaccination af personale (RR 0,13, 95 % CI: 0,01-2,22,  $p = 0,16$ ), og tiltroen til estimatet er meget lavt på grund af et upræcist effektestimat samt få inkluderede patienter. Det vurderes derfor også her særdeles usikkert, hvorvidt vaccination af personalet reducerer forekomsten af laboratorieverificeret influenza hos afdøde patienter.

### Sygefravær hos personale

Resultaterne vedrørende det vigtige udfaldsmål *sygefravær hos personalet* bygger på fire randomiserede forsøg. Der kan ikke påvises en effekt af influenzavaccination på sygefraværet hos personalet (RR: 0,99, 95 % CI: 0,37-2,61,  $p = 0,98$ ). Tiltroen til estimatet er dog meget lavt grundet alvorlig risiko for bias, heterogenitet studierne imellem samt et upræcist effektestimat (Tabel 18).

### Laboratorieverificeret influenza hos personale

Et randomiseret forsøg rapporterede på det vigtige udfaldsmål *laboratorieverificeret influenza hos personalet*. Resultatet viser, at influenzavaccination fører til en reduktion af laboratorieverificeret influenza hos personalet (RR: 0,12, 95 % CI: 0,04-0,41,  $p = 0,0005$ ). Målt i absolutte tal svarer dette til, at der er 188 færre per 1.000 personer, der udvikler laboratorieverificeret influenza når de selv har modtaget en vaccine (95 % CI: 129 færre til 79 færre). Tiltroen til estimatet er lavt grundet alvorlig risiko for bias samt et upræcist effektestimat (Tabel 18).

## Evidenstabeller

Tabel 18: Randomiserede forsøg vedr. effekt af vaccination af sundhedspersonale

Udfaldsmål	Resultater Relativ risiko (95% CI)	Effektestimater		Tiltro til estimaterne	Sammendrag
		Ingen vaccine	Vaccine		

<b>Alvorlige hændelser hos personalet (kritisk)</b>	Baseret på data fra 1169 patienter i 3 studier <sup>1</sup>	Der blev ikke rapporteret alvorlige bivirkninger.		MODERAT På grund af alvorlig risiko for bias <sup>2</sup>	Vaccinen påvirker sandsynligvis ikke forekomsten af alvorlige hændelser hos personalet.
<b>Mortalitet hos patienter (kritisk)</b>	<b>0,69 (95 % CI: 0,59 - 0,81)</b> Data fra 8.468 patienter i 4 studier <sup>3</sup>	130 per 1.000	90 per 1.000	LAV På grund af meget alvorlig risiko for bias <sup>4</sup>	Vaccine til personalet nedsætter muligvis mortalitet hos patienter i nogen grad.
		Forskel: 40 færre per 1.000 (CI 95% 53 færre - 25 færre)			
<b>Indlæggelser hos patienter (kritisk)</b>	<b>0,89 (95 % CI: 0,68 - 1,17)</b> Data fra 5.972 patienter i 2 studier <sup>5</sup>	96 per 1.000	85 per 1.000	LAV På grund af alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt inkonsistente resultater <sup>6</sup>	Vaccine nedsætter muligvis ikke indlæggelser hos patienter i nogen grad.
		Forskel: 11 færre per 1.000 (95 % CI: 31 færre - 16 mere)			
<b>Influenza-ligende sygdom hos patienter (kritisk)</b>	<b>0,59 (95 % CI: 0,46 - 0,75)</b> Data fra 7.031 patienter i 3 studier <sup>7</sup>	141 per 1.000	83 per 1.000	MEGET LAV På grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af alvorligt inkonsistente resultater <sup>8</sup>	Vaccine nedsætter muligvis influenza-ligende sygdom hos patienter i nogen grad.
		Forskel: 58 færre per 1.000 (95 % CI: 76 færre - 35 færre)			
<b>Laboratorieverificeret influenza hos patienter (kritisk)</b>	<b>0,73 (95 % CI: 0,44 - 1,19)</b> Data fra 1.127 patienter i 2 studier <sup>9</sup>	64 per 1.000	47 per 1.000	LAV På grund af meget alvorlig risiko for bias <sup>10</sup>	Det er usikkert hvilken effekt, vaccine af personalet har på laboratorieverificeret influenza hos patienterne.
		Forskel: 17 færre per 1.000 (95 % CI: 36 færre - 12 mere)			
<b>Laboratorieverificeret influenza hos afdøde patienter (kritisk)</b>	<b>0,13 (95 % CI: 0,01 - 2,22)</b> Data fra 47 patienter i 1 studier <sup>11</sup>	200 per 1.000	26 per 1.000	MEGET LAV På grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektestimat <sup>12</sup>	Det er usikkert hvilken effekt, vaccine af personalet har på laboratorieverificeret influenza hos afdøde patienter.
		Forskel: 174 færre per 1.000 (95 % CI: 198 færre - 244 mere)			
Laboratorieverificeret	<b>0,12 (95 % CI: 0,04 - 0,41)</b>	134 per 1.000	16 per 1.000	LAV	



influenza hos personale (vigtig)	Data fra 359 patienter i 1 studie <sup>13</sup>	Forskel: 118 færre per 1.000 (95 % CI: 129 færre - 79 færre)		På grund af meget alvorligt upræcist effektestimat <sup>14</sup>	Vaccine nedsætter muligvis forekomsten af laboratorieverificeret influenza hos personalet.
Sygefravær hos personale (vigtig)	<b>0,99 (95 % CI: 0,37 – 2,61)</b> Data fra 1.528 patienter i 4 studier <sup>15</sup>	149 per 1.000	148 per 1.000	MEGET LAV På grund af alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorlig inkonsistente resultater, på grund af alvorligt upræcist effektestimat <sup>16</sup>	Vaccine påvirker muligvis ikke antallet af personer med sygefravær hos personalet i betydelig grad.
		Forskel: 1 færre per 1.000 (95 % CI: 94 færre - 240 mere)			

- Saxen 1999 [2], Lemaitre 2009 [1], Weingarten 1988 [3]
- Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Manglende blinding i evalueringen;
- Carman 2000 [5], Lemaitre 2009 [1], Hayward 2006 [6], Potter 1997 [7]
- Risiko for bias: Meget alvorlig.** Manglende blinding, Manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome;
- Lemaitre 2009 [1], Hayward 2006 [6]
- Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen; **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Den statistiske heterogenitet er høj. I<sup>2</sup>= 65%;
- Lemaitre 2009 [1], Hayward 2006 [6], Potter 1997 [7].
- Risiko for bias: Meget alvorlig.** Manglende blinding, Utilstrekkelig/manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome; **Inkonsistente resultater: Alvorlig.** Den statistiske heterogenitet er høj. I<sup>2</sup>= 58%;
- Potter 1997 [7], Carman 2000 [5]
- Risiko for bias: Meget alvorlig.** Manglende blinding, Manglende blinding i evalueringen, Selektiv rapportering af outcome;
- Carman 2000 [5]
- Risiko for bias: Meget alvorlig.** Manglende blinding i evalueringen, Manglende blinding, Selektiv rapportering af outcome; **Upræcist effektestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie;
- Wilde 1999 [4]
- Upræcist effektestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie;
- Lemaitre 2009 [1], Weingarten 1988 [3], Saxen 1999 [2], Wilde 1999 [4]
- Risiko for bias: Alvorlig.** Manglende blinding, manglende blinding i evalueringen; **Inkonsistente resultater: Meget alvorlig.** Den statistiske heterogenitet er høj. I<sup>2</sup>=92 %; **Upræcist effektestimat: Alvorlig.** Brede konfidensintervaller;

Tabel 19: Observationelle studier vedr. effekt af vaccination af sundhedspersonale

Outcome Tidsramme	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Ingen vaccine	Vaccine		
Hospitalsindlæggelser hos		0 per 1.000	0 per 1.000	MEGET LAV	

personalet (Kritisk)	<b>0,33 (95 % CI: 0,01 - 8,07)</b> Data fra 407 patienter i 1 studier <sup>17</sup>	Forskel: 0 færre per 1.000 (95 % CI: 0 færre - 0 færre)	På grund af meget alvorlig risiko for bias, på grund af meget alvorligt upræcist effektesti- mat <sup>18</sup>	Influenzavac- cination påvir- ker muligvis ikke hospitals- indlæggelser hos personalet i betydelig grad.
-------------------------	--	---	---	---

17. Chan 2008 [8]

18. **Risiko for bias: Meget alvorlig. Upræcist effektestimat: Meget alvorlig.** Brede konfidensintervaller, Kun data fra ét studie;

#### Referencer

1. Lemaitre, Magali, et al. "Effect of influenza vaccination of nursing home staff on mortality of residents: a cluster-randomized trial." *Journal of the American Geriatrics Society* 57.9 (2009): 1580-1586.
2. Saxen, Harri, and Martti Virtanen. "Randomized, placebo-controlled double blind study on the efficacy of influenza immunization on absenteeism of health care workers." *The Pediatric infectious disease journal* 18.9 (1999): 779-783.
3. Weingarten, Scott, et al. "Do hospital employees benefit from the influenza vaccine?." *Journal of General Internal Medicine* 3.1 (1988): 32-37.
4. Wilde, James A., et al. "Effectiveness of influenza vaccine in health care professionals: a randomized trial." *Jama* 281.10 (1999): 908-913.
5. Carman, William F., et al. "Effects of influenza vaccination of health-care workers on mortality of elderly people in long-term care: a randomised controlled trial." *The Lancet* 355.9198 (2000): 93-97.
6. Hayward, Andrew C., et al. "Effectiveness of an influenza vaccine programme for care home staff to prevent death, morbidity, and health service use among residents: cluster randomised controlled trial." *Bmj* 333.7581 (2006): 1241.
7. Potter, Jan, et al. "Influenza vaccination of health care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients." *Journal of Infectious Diseases* 175.1 (1997): 1-6.
8. Chan, Agnes LF, et al. "The evaluation of free influenza vaccination in health care workers in a medical center in Taiwan." *Pharmacy World & Science* 30.1 (2008): 39-43.

#### Sammenfatning

Det samlede evidensgrundlag på spørgsmålet om effekten af influenzavaccination af sundhedspersonale bygger på syv randomiserede forsøg og ét observationelt studie, som dækkede de kritiske udfaldsmål *alvorlige hændelser (personale)*, *forekomst af hospitalsindlæggelser (personale)*, *dødelighed (patienter)*, *indlæggelser (patienter)*, *influenzalignende sygdom (patienter)*, *laboratorieverificeret influenza (patienter)*, samt de vigtige udfaldsmål *sygefravær og laboratorieverificeret influenza hos personalet*.

Der kunne ikke påvises en øget risiko for alvorlige hændelser hos personale som blev influenzavaccineret. Der kunne heller ikke påvises en forskel i antallet af indlæggelser hos personale som blev influenzavaccineret sammenlignet med gruppen som ikke blev vaccineret, omend tiltroen til resultaterne er meget lav på grund af risiko for bias og et bredt konfidensinterval.

Resultaterne peger på, at vaccination af sundhedspersonale nedsætter risikoen for død hos patienterne (RR: 0,69, 95 % CI: 0,59-0,81,  $p < 0,00001$ ), hvilket i absolutte tal svarer til, at der er 40 færre dødsfald per 1000 patienter (95 % CI: 53 færre til 25 færre). Tiltroen til estimatet er dog lavt grundet risiko for bias, og data skal derfor tolkes med forbehold.

Derudover indikerede resultaterne, at vaccination af sundhedspersonale reducerer risikoen for influenzalignende sygdom hos patienterne (RR 0,59, 95 % CI: 0,46-0,75,  $p < 0,0001$ ), hvilket i absolutte tal svarer til 58 færre tilfælde af influenzalignende sygdom per 1000 patienter (95 % CI: 76 færre til 35 færre). Tiltroen til estimatet er dog meget lavt grundet alvorlig risiko for bias samt statistisk heterogenitet.

Der kunne ikke påvises en effekt af influenzavaccination på risikoen for indlæggelse eller laboratorieverificeret influenza hos patienterne. Tiltroen til estimaterne er lave eller meget lave blandt andet på grund af upræcise effektestimater, og tolkningen af resultaterne er derfor usikker.

Hos personalet som blev vaccineret mod influenza var der en mindre risiko for laboratorieverificeret influenza (RR: 0,12, 95 % CI: 0,04-0,41,  $p = 0,0005$ ), hvilket i absolutte tal svarer til 118 færre tilfælde af laboratorieverificeret influenza per 1.000 personer (95 % CI: 129 færre til 79 færre). Tiltroen til estimatet er dog lavt grundet alvorlig risiko for bias samt et upræcist effektestimat, og resultaterne skal derfor tolkes med forbehold.

Der kunne ikke drages éntydige konklusioner vedrørende sygefravær hos personalet på grund af meget lav tiltro til resultaterne grundet alvorlig risiko for bias, heterogenitet samt et upræcist effektestimat.

#### 4.6. Sammenfatning af resultaterne

##### **Cellebaseret 4-valent influenzavaccine til personer der er fyldt 65 år, kronisk syge og gravide**

I observationelle studier var der ingen forskel i antallet af influenzarelaterede indlæggelser blandt ældre som blev vaccineret med en cellebaseret 4-valente vaccine sammenlignet med en ægbaseret 4-valent vaccine. Vi fandt ingen data som kunne belyse om der er en forskel i risiko for død, alvorlige hændelser eller i de øvrige udfaldsmål.

Vi fandt ingen studier vedrørende effekten af en 4-valent cellebaseret vaccine hos voksne personer med kronisk sygdom eller gravide, og det vurderes derfor ikke at vi kan besvare det fokuserede spørgsmål.

##### **Adjuveret 3-valent influenzavaccine til personer der er fyldt 65 år**

Evidensgennemgangen baserede sig på ialt 13 studier, som rapporterede på de kritiske udfaldsmål *dødelighed* og *alvorlige hændelser*, samt de vigtige udfaldsmål *influenzarelaterede indlæggelser* og *laboratorieverificeret influenza*.

Der kunne ikke påvises en forskel i dødelighed eller alvorlige hændelser ved vaccination med den adjuverede 3-valente vaccine sammenlignet med en standardvaccine, om end resultatet skal tages med forbehold på grund af risiko for bias og upræcise effektestimater.

Resultaterne indikerede, at risikoen for indlæggelse (alle indlæggelser) er mindre hos personer som vaccineres med en adjuveret influenzavaccine sammenlignet med en standard vaccine. I absolutte tal svarer dette til én indlæggelse mindre per 1.000 personer. Tiltroen til resultaterne er dog meget lav. Resultaterne vedrørende laboratorieverificerede influenzaindlæggelser kunne ikke bekræfte tendensen.

Resultaterne viste desuden, at risikoen for at få influenza (laboratorieverificeret) er mindre hos personer som vaccineres med en adjuveret vaccine sammenlignet med en standard vaccine. I absolutte tal svarer dette dog til at nul færre per 1.000 personer får influenza, og det er derfor usikkert om der er tale om en klinisk målbar effekt.

#### Højddosis influenzavaccine til personer som er fyldt 65 år

Evidensgennemgangen baserede sig på i alt seks randomiserede forsøg, hvori vi fandt brugbare data på alle udfaldsmål undtagen antibiotikaforbrug.

Der kunne ikke påvises en forskel i risikoen for død eller alvorlige hændelser, og tiltroen til estimerne er høj, hvorfor vi vurderer at resultatet er validt.

Evidensgennemgangen viste, at en højddosis vaccine sandsynligvis reducerer antallet af influenzatilfælde (laboratorieverificeret) hos personer som er fyldt 65 år sammenlignet med en standarddosis vaccine. I absolutte tal svarer dette til 4 færre tilfælde per 1.000 personer (6 færre - 2 færre) Tiltroen til estimatet er højt.

Resultaterne indikerede desuden, at højddosis vaccinen reducerer risikoen for indlæggelser samt indlæggelse på grund af lungebetændelse. Det skal dog understreges at tiltroen til estimerne kun er moderate, hvorfor tolkningen af data skal tages med forbehold. Resultaterne kunne ikke påvise en effekt af højddosis vaccinen på risikoen for influenzalungebetændelse, om end tiltroen til estimatet var lavt.

#### Inaktiveret influenzavaccine til raske børn under 2 år

Evidensgennemgangen baserede sig på syv randomiserede forsøg, hvor data dækkede de kritiske udfaldsmål; *dødelighed*, forekomst af *alvorlige hændelser* og *alle indlæggelser*, samt de vigtige udfaldsmål *laboratorieverificeret influenza*, *brug af antibiotika* og *tilfælde af anden sygdom hos familiemedlem*.

Resultaterne viste, at risikoen for influenza (laboratorieverificeret) mindskes hos børn under to år som vaccineres med en inaktiveret influenzavaccine, sammenlignet med børn som vaccineres enten med placebo eller med en anden vaccinetype. I absolutte tal svarer dette til, henholdsvis 50 færre influenzatilfælde (59 færre til 40 færre) per 1.000 børn

når man sammenligner med placebo, og 33 færre influenzatilfælde (49 færre til 13 færre) per 1.000 børn, når man sammenligner med en anden vaccinetype. Tiltroen til estimatet er moderat-højt.

Der kan ikke påvises en forskel i risikoen for død eller alvorlige hændelser, men tolkningen skal tages med forbehold, idet tiltroen til estimerne generelt var lave. Resultaterne kunne ligeledes ikke påvise en forskel i antallet af indlæggelser, men også her er der usikkerhed omkring tolkningen på grund af lav tiltro til estimerne.

### Levende svækket influenzavaccine til raske børn mellem 2 til 6 år

Evidensgennemgangen baserede sig på fem randomiserede forsøg og ét observationelt studie, hvor vi fandt data på de kritiske udfaldsmål; *dødelighed*, forekomst af *alvorlige hændelser* og *alle indlæggelser* samt de vigtige udfaldsmål *laboratorieverificeret influenza*, *influenzalungebetændelse* og *antibiotikaforbrug*.

Resultaterne viste, at vaccination med en levende svækket influenzavaccine sandsynligvis nedsætter risikoen for laboratorieverificeret influenza hos børn i alderen 2-6 år, hvilket i absolutte tal svarer til 154 (185-50) færre tilfælde af laboratorieverificeret influenza per 1.000 influenzavaccinerede børn. Tiltroen til estimatet er moderat.

Der kunne ikke påvises en øget risiko for alvorlige hændelser hos børn som vaccineres med en levende svækket vaccine, om end tiltroen til estimatet er moderat, og tolkningen derfor er med forbehold. Resultaterne vedrørende dødsfald, alle indlæggelser og antibiotikaforbrug er usikre, og der kan ikke drages konklusioner om disse.

### Influenzavaccination af sundhedspersonale

Evidensgennemgangen baserede sig her på syv randomiserede forsøg og ét observationelt studie, og vi fandt data på de kritiske udfaldsmål *alvorlige hændelser (personale)*, *forekomst af hospitalsindlæggelser (personale)*, *dødelighed (patienter)*, *indlæggelser (patienter)*, *influenzalignende sygdom (patienter)*, *laboratorieverificeret influenza (patienter)*, *samt de vigtige udfaldsmål sygefravær og laboratorieverificeret influenza hos personalet*.

Resultaterne indikerede, at vaccination af sundhedspersonale nedsætter risikoen for død hos patienterne. I absolutte tal svarede dette til 40 (53 - 25) færre dødsfald per 1000 patienter. Desuden viste resultaterne, at vaccination af sundhedspersonale medførte mindre risiko for influenzalignende sygdom hos patienterne. I absolutte tal svarede dette til 58 (76 - 35) færre tilfælde per 1000 patienter. Tiltroen til estimerne er dog lave, og data skal derfor tolkes med forbehold. Der kunne derimod ikke påvises en effekt på risikoen for indlæggelse eller laboratorieverificeret influenza hos patienterne, om end der er usikkerhed omkring tolkningen af data på grund af lav tiltro til estimerne.

Der kunne ikke påvises en øget risiko for alvorlige hændelser eller en effekt på antallet af indlæggelser hos personale som blev influenzavaccineret. Tiltroen til resultaterne er dog meget lavt, og tolkningen er derfor usikker.

Hos personale som blev vaccineret mod influenza var der en mindre risiko for laboratorieverificeret influenza, hvilket i absolutte tal svarer til 118 (129–79) færre tilfælde af laboratorieverificeret influenza per 1.000 personer. Tiltroen til estimatet er dog lavt, og resultaterne skal derfor tolkes med forbehold. Der kunne ikke drages éntydige konklusioner vedrørende sygefravær hos personalet på grund af meget lav tiltro til resultaterne.

#### 4.7. Influenzavaccinens kliniske effekt ved brug i befolkninger

I dette afsnit beskrives udvalgte epidemiologiske studier. Dette er studier som enten har undersøgt, hvor effektivt et differentieret vaccinationsprogram har været i forhold til at mindske influenzarelateret sygdom i befolkningen, eller studier som undersøger effektiviteten af at indføre et tilbud om influenzavaccination til børn.

I lande, hvor influenzavaccination tilbydes til store dele af befolkningen via et nationalt vaccinationsprogram, er det ved hjælp af epidemiologiske studier (dvs. kohorte- eller populationsstudier) muligt at undersøge, hvor effektiv vaccinen er til at forebygge influenzarelateret sygdom i den samlede befolkning. Evidensgennemgangen i denne MTV fokuserer på randomiserede studier, og kun i de tilfælde hvor der ikke findes randomiserede studier, er epidemiologiske studier inddraget.

Da det kun er enkelte lande, som på nuværende tidspunkt har indført et differentieret vaccinationsprogram til ældre samt tilbud om influenzavaccination af alle raske børn, er erfaringerne begrænsede, og konklusioner om vaccinerne kliniske effekt på populationsniveau skal derfor tages med forbehold.

##### Nye og forbedrede vacciner til ældre som er fyldt 65 år

I USA har man gennem en årrække tilbudt ældre personer, der er fyldt 65 år, muligheden for at vælge mellem hhv. en adjuveret, en højdosis, en cellebaseret eller en standarddosis vaccine, og det har derfor været muligt i flere studier at evaluere den kliniske effekt af de forskellige vacciner i større populationer. I et retrospektivt kohortestudie fra USA fra sæsonen 2017/18 sammenlignes effekten af en cellebaseret 4-valent vaccine med en standarddosis 4-valent vaccine med hensyn til forebyggelse af influenzarelaterede hospitalsskift. Resultaterne indikerer, at der er en relativt øget effekt af vaccination med den cellebaserede vaccine til ældre, som er fyldt 65 år på 11 % (95 % CI: 8 % - 14 %) sammenlignet med standard-vaccinen (ref. Izurieta 2018). I en parvis sammenligning indikerer resultaterne desuden, at der er en tilsvarende relativ øget effekt af vaccination med en højdosis 3-valent vaccine på 9 % (95 % CI: 7 % - 11 %) og en lidt mindre relativ effekt af en adjuveret 3-valent vaccine på 4 % (95 % CI: 1 % - 6 %), samt at den adjuverede vaccine er relativt mindre effektiv end både den cellebaserede og højdosis vacci-

nen, sammenlignet med standard-vaccinen. I et nyligt publiceret opfølgende kohortestudie, som bruger data fra sæsonen 2018/19, finder man, at højdosis vaccinen og den adjuverede vaccine er marginalt mere effektive end den 4-valente standarddosis vaccine (relativ vaccineeffektivitet på hhv. 5 % og 8 %), mens den cellebaserede vaccine ikke er mere effektiv end standarddosis vaccinen (Ref. Izurieta 2020). Resultaterne peger på, at der kan være betydelig sæsonvariation, og at det derfor er nødvendigt at evaluere de kliniske effekter af nye vacciner over flere influenzasæsoner.

Flere kohortestudier fra USA har undersøgt effekten af en højdosis vaccine versus standarddosis vaccine til ældre, som er fyldt 65 år, over flere influenzasæsoner. Et retrospektivt kohortestudie undersøger effekten af højdosis vaccinen i USA i sæsonerne 2012-2018 og finder, at højdosisvaccinen er mere effektiv end standarddosis vaccinen til forebyggelse af influenzarelaterede hospitalskontakter i fire ud af seks sæsoner og mindst lige så effektiv i alle sæsoner. Desuden viser studiet, at højdosisvaccinen konsekvent er mere effektiv over alle sæsoner for personer, der er fyldt 85 år (ref. Lu 2019). Et andet studie undersøger effekten af højdosis vaccinen til forebyggelse af hospitalsindlæggelser i sæsonerne 2010-2015 blandt militære veteraner, der er fyldt 65 år, og finder en gennemsnitlig højere effekt over alle sæsonerne på 10 % (95 % CI: 8 – 12 %) af højdosisvaccinen i forhold til at forebygge alle typer af hospitalsindlæggelser (ref. Young-Xu 2019).

I en nylig rapport fra ECDC har man foretaget en systematisk vurdering af evidensen for den kliniske effekt af de nye vacciner herunder højdosis vacciner, adjuverede 3-valente vacciner og cellebaserede vacciner. I rapporten inkluderes både randomiserede studier samt kohortestudier. Man finder samlet set en signifikant forskel i effekt til fordel for højdosis vaccinen i alle influenzasæsoner både for influenzarelaterede indlæggelser (vaccineeffektivitet 12 % (6 - 17 %) og for alle henvendelser til hospital (vaccineeffektivitet 13 % (8 - 18 %)) (ref: ECDC teh.report.35141). Opgørelserne baserer sig dog kun på få studier. I rapporten fra ECDC har man også inkluderet kohortestudier som beskriver den kliniske effekt af den adjuverede 3-valente vaccine sammenlignet med standarddosis vacciner. På grund af studiernes forskellighed er det ikke muligt at foretage en samlet analyse af effekten af den adjuverede vaccine.

## Børn

Storbritannien og Finland er nogle af de eneste europæiske lande, der har indført influenzavaccination i børnevaccinationsprogrammet, og hvor man har haft mulighed for at evaluere effekten over flere sæsoner (ref. Heikkinen 2013, Heinonen 2011, Pebody 2015, Caspard 2015). I Storbritannien er influenzavaccination med en levende svækket vaccine gradvist blevet indført i børnevaccinationsprogrammet siden sæson 2013/14 og i Finland siden sæson 2015/16.

Da man i Finland tilbyder enten en levende svækket 4-valent vaccine eller en 3-valent inaktiveret vaccine til børn, der er fyldt to år, har man i registerbaserede kohortestudier kunne sammenligne effekten af de to vacciner i populationen målt på vaccins evne til at forebygge laboratorieverificeret influenza (ref. Baum 2020). Man finder som forventet,



at effektiviteten varierer fra sæson til sæson bl.a. afhængigt af, hvor godt vaccinen matcher de influenzatyper som cirkulerer i den pågældende sæson. I sæsonerne 2015/16 til 2017/18 bliver effektiviteten af den levende svækkede vaccine estimeret til hhv. 54 %, 20 % og 31 %, mens effektiviteten af den inaktiverede vaccine bliver estimeret til 77 %, 25 % og -20 %. Man finder desuden, at den 3-valente inaktiverede vaccine beskytter bedre mod influenza A end den 4-valente levende svækkede vaccine, mens den levende svækkede vaccine giver en bedre beskyttelse mod influenza B. Dette kan forklares med, at den levende svækkede vaccine indeholder en ekstra influenza B-subtype sammenlignet med den 3-valente inaktiverede vaccine. Det er ikke muligt på baggrund af resultaterne at konkludere, hvilken af vaccinerne som giver den bedste beskyttelse af børn. I Finland tilbyder man derfor nu enten en levende svækket 4-valent vaccine eller en 4-valent inaktiveret vaccine som ligeværdige valg i børnevaccinationsprogrammet.

I Storbritannien tilbydes børn som er fyldt to år en levende svækket 4-valent influenza-vaccine som en del af vaccinationsprogrammet, og effekten af vaccinen er også her blevet evalueret gennem flere sæsoner. Effektiviteten af vaccinen i forhold til at beskytte mod alle typer af laboratorieverificeret influenza er i sæsonerne fra 2015/16 til 2018/19 hhv. 58 %, 66 %, 27 % og 49 % (ref. Pebody 2016, Pebody 2017, Pebody 2019). I 2018/19 er effektiviteten i forhold til beskyttelse mod influenzarelaterede hospitalsindlæggelser desuden på 53 % (ref. Pebody 2019). I USA finder man i sæsonen 2015/16 en lav beskyttende effekt af den levende svækkede vaccine, hvilket resulterede i at man midlertidigt suspenderer anbefalingen om at bruge den levende svækkede vaccine til børn. Resultater fra Storbritannien og Finland kan ikke bekræfte resultaterne fra USA, hvorfor man vælger at fastholde anbefalingen om, at den levende svækkede vaccine kan indgå i vaccinationsprogrammet til børn (ref. Pebody 2018). Resultater fra Canada har heller ikke kunne påvise en sikker øget effekt af den inaktiverede vaccine fremfor den levende svækkede vaccine (ref. Buchan 2018). Generelt er der relativt store variationer i effektiviteten af vaccinerne mellem studier, lande og sæsoner, hvilket illustrerer, at der er mange forskellige faktorer, som kan påvirke effekten af en vaccine i en given sæson.

I USA har influenzavaccination til børn været anbefalet gennem en længere periode, og flere studier har derfor undersøgt de kliniske effekter ved vaccination af børn. Et case-kontrol studie i perioden 2010-2014 peger eksempelvis på, at influenzavaccination fører til en væsentlig reduktion af risikoen for influenzarelaterede dødsfald hos børn i alderen seks måneder til 17 år (ref. Flannery 2017), og flere studier peger også på betydningen af den indirekte effekt af at vaccinere børn, altså øget flokimmunitet (ref. Yin 2017). Der er dog behov for flere større populationsbaserede studier, som undersøger den kliniske betydning af at indføre influenzavaccination i børnevaccinationsprogrammet.



## 5. Økonomi

Formålet med dette kapitel er at belyse de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved at udvide eller ændre influenzavaccinationsprogrammet i Danmark med inklusionen af børn og sundhedspersonale eller differentierede vacciner mellem målgrupperne.

For at give en bredere forståelse af problemstillingen er der gennemført en gennemgang af den eksisterende litteratur på området. Gennemgangen af den eksisterende litteratur perspektiverer den efterfølgende sundhedsøkonomiske analyse i denne MTV.

Kapitlet er således opbygget i to dele. Første del er en opsummering af eksisterende økonomiske analyser af influenzavaccine baseret på en systematisk litteraturgennemgang. Anden del er en ny selvstændig dansk analyse af de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved at udvide influenzavaccinationsprogrammet.

I analysen estimeres de omkostninger og effekter, der er forbundet med at udvide influenzavaccinationsprogrammet. Således opgøres både meromkostningerne og mereffekterne af at udvide influenzavaccinationsprogrammet. Dette danner grundlag for at vurdere omkostningseffektiviteten af de otte forskellige mulige udvidelser (fokuserede spørgsmål), der forklares i afsnit 5.2.

### 5.1. Generelt om sundhedsøkonomiske modeller

Sundhedsøkonomiske modeller bruges til at forudsige konsekvenserne af en given intervention som for eksempel en vaccine. I modellerne opgør man både meromkostninger og mereffekter af en given intervention, som man overvejer at implementere. Forholdet mellem meromkostninger og mereffekter præsenteres sædvanligvis som en såkaldt inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER), der udtrykker den ekstra omkostning, der er forbundet med at opnå én ekstra enhed af resultatmålet, fx omkostningen i kroner pr. ekstra leveår eller som i denne analyse i kr. pr. ekstra kvalitetsjusteret leveår QALY.

#### Fakta

#### QALY

Begrebet QALY, quality-adjusted life years eller på dansk: kvalitetsjusteret leveår, er et mål mellem 0 og 1, der kombinerer dødelighed og helbredsstatus for et menneske. QALY bruges i mange lande, ud over i Danmark også i fx England, Sverige og Norge, til at måle effekt af forskellige sundhedsmæssige interventioner.

Efterfølgende bliver output fra den epidemiologiske model i form af antal vaccinerede og antal med influenza på tværs af alders- og risikogrupper anvendt i en sundhedsøkonomisk model. Her indgår også enhedspriser på vaccine, enhedsomkostninger ved behandling af influenza på hospitalet og effekter på livskvalitet både af at blive vaccineret og at få influenza. Output fra den sundhedsøkonomiske model er de samlede økonomiske effekter og effekter på livskvalitet af en given intervention i forhold til det nuværende vaccinetilbud.

En epidemiologisk model simulerer et patient- eller populationsforløb under forskellige scenarier. Den epidemiologiske model, der er anvendt til denne MTV, simulerer influenzasmittespredning i den danske befolkning.

## 5.2. Opsummering af litteraturgennemgang

Der er gennemført en litteraturgennemgang for at få et overblik over den eksisterende litteratur og viden på området. Relevante økonomiske studier er identificeret gennem en systematisk litteratursøgning. Søgningen omfatter en gennemgang af publikationer, der er udgivet i perioden januar 2009 til november 2019.

Litteratursøgningen identificerede 667 artikler publiceret mellem 2009 og 2019. Ved den efterfølgende gennemgang af abstracts blev 41 artikler vurderet til at være relevante til fuldttekst gennemlæsning. Efter gennemlæsning af de 41 artikler blev otte artikler inkluderet i reviewet, herunder fire systematiske litteraturreviews og fire primærstudier.

Litteratursøgningen har to formål. Dels at identificere litteratur omhandlende omkostningseffektiviteten ved influenzavaccination og dels at identificere litteratur omhandlende QALY-værdier forbundet med influenzavaccination og det at have influenza. Gennemgangen af resultaterne er derfor delt op i disse to kategorier. Se bilag 6 for en uddybende forklaring.

### Omkostningseffektiviteten ved influenzavaccination

De systematiske reviews inkluderer både studier, der sammenligner omkostningseffektiviteten i scenarier med og uden vaccinationsprogram, og studier, der sammenligner forskellige vaccinationsprogrammer eller typer af vaccinationer.

#### Fakta

##### Betydningen af omkostningseffektivitet (ICER)

I de inkluderede artikler estimeres den såkaldte ICER (incremental cost-effectiveness ratio (inkrementel omkostningseffektratio)), som udtrykkes som ekstra omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). Når det fx estimeres, at influenzavaccination er forbundet med en inkrementel omkostningseffektratio på 500.000

kr./QALY betyder det, at det koster 500.000 kr. at vinde et kvalitetsjusteret leveår blandt de patienter, der får tilbudt influenzavaccination.

Det varierer fra land til land og mellem sygdomsområder, hvor stor et samfunds betalingsvillighed er for at opnå et ekstra kvalitetsjusteret leveår. Som tommelfingerregel er en intervention omkostningseffektiv, hvis den inkrementelle omkostningseffektratio er under 150-750.000 kr. I Danmark er der dog ikke fastsat en tærskelværdi for, hvornår en intervention er omkostningseffektiv. WHO har foreslået at bruge en tærskelværdi relateret til landets BNP pr. capita<sup>4</sup>.

I gennemgangen af cost-effectiveness-analyser af influenzavaccination rapporteres flere gange, at forfatterne finder, at influenzavaccination er omkostningseffektiv (cost-effective). Denne formulering er taget direkte fra de identificerede artikler, og rapporteringen af omkostningseffektivitet baserer sig på, at:

- Influenzavaccination enten er en dominant strategi (dvs. vaccination er forbundet med både en QALY-gevinst og lavere omkostninger – "bedre og billigere")

eller

\* Influenzavaccination er forbundet med en ICER under landets tærskelværdi - "bedre, men dyrere" eller "dårligere, men billigere".

I præsentationen af resultaterne har vi omregnet de rapporterede beløb til danske kroner med kurs i december 2019 fra Nationalbanken og afrundet til hele 10.000 kr. (ref. nat. Bankens valuta.35155)

Langt de fleste studier, der har estimeret omkostningseffektiviteten af influenzavaccination, finder, at influenzavaccination er omkostningseffektiv. Studierne finder altså, at det godt kan betale sig for samfundet at vaccinere mod influenza, specielt i subpopulationer som børn, ældre og sundheds- og plejepersonale. Flere af forfatterne pointerer, at det er specielt effektivt at vaccinere børn, idet de ofte er smittebærere.

### Effekter på kvalitetsjusterede leveår (QALY) af vaccinationer og influenza

I litteratursøgningen blev der identificeret fire primærstudier (ref. Frigaszy 2018, van Hoek 2011, Blicke 2014, Hollman 2013) som undersøger, hvilket QALY-tab der er forbundet med at have influenza. De fire studier var alle nyere studier publiceret mellem 2011 og 2018 fra henholdsvis England, Belgien og Spanien, og de estimerer QALY-tab i forbindelse med influenzatilfælde.

**Fakta**

QALYs (eller en persons livskvalitet på et givent tidspunkt) estimeres ved brug af forskellige instrumenter, som indeholder spørgsmål til personen vedr. dennes fysiske og psykiske funktion og velbefindende på besvarelestidspunktet. Der er altså tale om selvrapporteret livskvalitet vha. et instrument. Et af de mest udbredte instrumenter er EQ-5D (ref: EQ5d.35148 ). Vha. en landespecifik algoritme er det muligt at omregne EQ-5D-besvarelsen til en QALY-værdi. Algoritmen er landespecifik, da der kan være forskelle i sygdomsopfattelse i forskellige lande. Den resulterende QALY værdi er velegnet til sammenligning af interventioner både inden for det samme land og på tværs af lande.

**QALY-tab**

QALY-tabet er ligesom QALY et mål mellem 0 og 1. Ved influenza er QALY-tab typisk kortlagt ved at undersøge, hvor dårligt man har det, når man har influenza, og hvor lang tid man har det dårligt. Hvis en person med perfekt helbred (QALY=1) fx har en 20% nedgang i livskvalitet i 14 dage, svarer det til et QALY-tab på 0,00767, beregnet som  $20\% \cdot 14 / 365$ . QALY-tabet bliver større, jo dårligere man får det af influenza, og jo længere tid man har det dårligt. Set over et helt år er et QALY-tab på 0,00767 relativt beskedent sammenlignet med andre mere alvorlige lidelser, men et tab i livskvalitet på 20% i en koncentreret periode (fx 14 dage) er mærkbart tab i den pågældende periode.

De inkluderede primærstudier, der har estimeret, hvilket QALY-tab der er forbundet med at have influenza, har estimeret QALY-tabet til mellem 0,0048 og 0,009 blandt voksne, som ikke er indlagt, og et enkelt studie estimerer QALY-tabet blandt børn til at være en smule lavere (0,0029). Yderligere estimerer studierne, at influenza medfører et fravær på mellem to og syv dage.

### **5.3. Sundhedsøkonomisk analyse af influenzavaccination**

Dette afsnit består af en selvstændig økonomisk analyse af de sundhedsøkonomiske konsekvenser ved at udvide det nuværende influenzavaccinationsprogram i Danmark på forskellig vis.

#### **Fokuserede spørgsmål**

Med analysen besvarer vi følgende otte fokuserede spørgsmål:

1. Hvad er effekten af vaccination med en cellebaseret inaktiveret 4-valent influenza-vaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner blandt ældre på 65 år eller derover?
2. Hvad er effekten af vaccination med en cellebaseret inaktiveret 4-valent influenza-vaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner blandt personer med en kronisk sygdom?

3. Hvad er effekten af vaccination med en cellebaseret inaktiveret 4-valent influenza-vaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner blandt gravide?
4. Hvad er effekten af vaccination med en 3-valent adjuveret influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner blandt ældre på 65 år eller derover?
5. Hvad er effekten af vaccination med en high-dose influenzavaccine sammenlignet med andre inaktiverede influenzavacciner blandt ældre på 65 år eller derover?
6. Hvad er effekten af vaccination med en levende svækket influenzavaccine til raske børn mellem 2-6 år?
7. Hvad er effekten af vaccination med en inaktiveret influenzavaccine til raske børn under 2 år?
8. Hvad er effekten af vaccination af sundhedspersonale?

### 5.3.1. Overordnet metode

De fokuserede spørgsmål er analyseret separat. For hvert fokuseret spørgsmål sammenligner vi to scenarier i 2020 og fremskrevet til 2040: Den nuværende situation sammenlignet med en situation, hvor influenzavaccinationsprogrammet er udvidet på den måde, der er beskrevet i det fokuserede spørgsmål.

### 5.3.2. Den anvendte epidemiologiske model

Omfanget og konsekvenserne af de årlige influenzaepidemier bestemmes af et komplekst samspil mellem mange faktorer. Disse faktorer vedrører blandt andet baggrundsbefolkningens immunitet, kontaktmønstre, vaccineeffektivitet og de cirkulerende virusser. Nogle af disse faktorer varierer meget fra én sæson til en anden (ref. Baguelin 2013).

Effekten af forskellige influenzavaccinationsprogrammer vurderes og evalueres typisk vha. modelsimulationer. Alternativet til modelsimulationer vil være store randomiserede forsøg, som skulle løbe over flere år for at tage højde for de årlige fluktuationer og for at inkludere forskellige vaccinationsprogrammer (ref. Baguelin 2015).

En epidemiologisk model simulerer et sygdomsforløb for en enkelt patient eller sygdoms-udbredelse for en population over tid. Typisk simuleres der over diskrete perioder (cyklusser), og modellen inkluderer flere stadier (fx rask, influenzaramt eller død). Dynamiske modeller, som simulerer influenzaudbredelse, bygger på antagelser og data fra forskellige kilder vedrørende immunitet, kontaktmønstre, smittespredning/overførbarhed, højrisikogrupper m.m. (ref. Baguelin 2013). Dynamiske modeller (modsat statiske modeller) er at foretrække ved simulering af vaccinationsscenarier, da denne type modeller blandt andet tager højde for flokimmunitet.

Til denne analyse har vi anvendt en dynamisk model af typen SEIR (Susceptible, Exposed, Infectious og Recovered). Modellen bygger på det grundlæggende princip, at befolkningen opdeles efter, om personen er modtagelig, smittet eller immun. Modellen er opbygget efter samme grundlæggende principper, som anvendes i internationale modeller. Den er baseret på en open source-model, fluEvidenceSynthesis (ref. Van Leeuwen 2017), og er videreudviklet specifikt til at afspejle danske forhold og kørt med danske

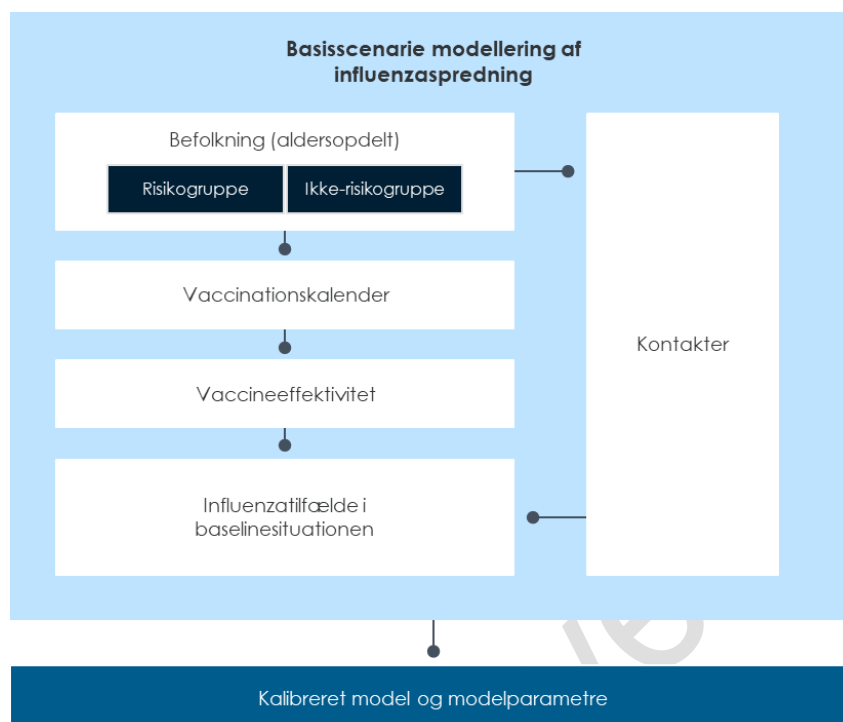
data specifikt til arbejdet med denne MTV. Modellen beskriver hele den danske population inddelt i aldersgrupper og kontaktmønstre, og forløbet af influenzaepidemien simuleres startende med et lille antal individer, der er smittet med influenza. Herefter gør modellens antagelser det muligt at simulere, hvordan influenza under givne præmisser spredt sig i befolkningen, og hvor mange der kommer i kontakt med sundhedsvæsenet på forskellig vis.

### 5.3.3. Scenarieanalyse i modellen

Modelarbejdet har fulgt en række trin. Først blev modellens dimensioner aftalt, og data til modellen blev identificeret og indhentet af Sundhedsstyrelsen og Statens Serum Institut (SSI). Antallet af influenzatilfælde varierer fra år til år afhængig af influenzatypen, og det vurderes derfor, at det er bedst at anvende et gennemsnit af sæsonerne 2015/16-2017/18 i analysen. Dette gennemsnit kaldes i det følgende for basisscenarioet. Det er dette scenarie, som alle analysescenarierne, præsenteret i de fokuserede spørgsmål, sammenlignes med.

Dernæst er modellen blevet kalibreret, så den som resultat rammer det gennemsnitlige antal influenzatilfælde i basisscenarioet. I figuren nedenfor er vist de elementer, der indgår i modellen i basisscenarioet. Risikogruppen i basissituationen er den gruppe mennesker, der i dag får tilbud om gratis influenzavaccination (ref. Bek 988). Vaccinationskalenderen er en tabel over, hvor mange i hver aldersgruppe og risikogruppe der modtager vaccination i hvilke uger i influenzasæsonen, der går fra uge 40 til uge 20. Vaccineeffektiviteten beskriver den procentvise reduktion i influenzasygdom for den vaccinerede gruppe i forhold til den ikke-vaccinerede gruppe. Kontaktmatricen udtrykker antallet af daglige kontakter mellem personer i forskellige alders- og risikogrupper.

Figur 7 Modellering af basisscenariet i modellen

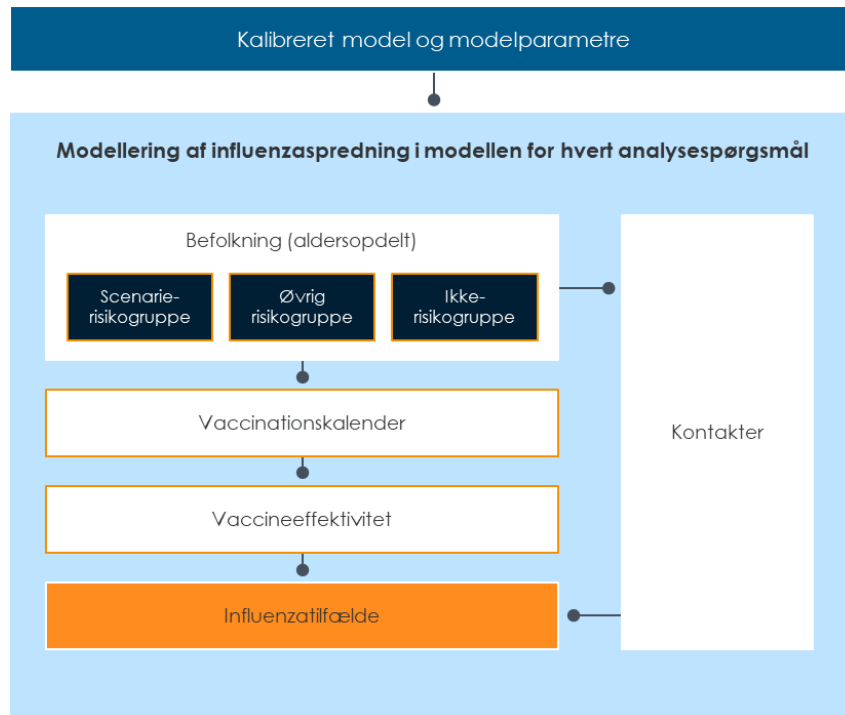


Efterfølgende er hvert fokuseret spørgsmål analyseret separat på basis af de konkrete parametre, som det fokuserede spørgsmål omhandler. I praksis blev modellen kalibreret en række gange for at kunne analysere de forskellige fokuserede spørgsmål. Det har ingen praktisk betydning for resultaterne, da modellen hver gang blev kalibreret til at ramme antallet af influenzatilfælde i basissituationen.

For de fokuserede spørgsmål 1-5 indebærer scenariet en uændret vaccinationskalender og en højere vaccineeffektivitet. For de fokuserede spørgsmål 6-8 er det omvendt, idet vaccinationskalenderen ændres, så flere får vaccinen, men vaccineeffektiviteten er uændret.

Figuren nedenfor illustrerer, hvordan analysen af hvert analysescenarie foregår i modellen. Kasserne med orange kanter bliver ændret fra scenarie til scenarie som beskrevet i tabellen.

Figur 8 Modellering af analysescenarierne i modellen



Hvert analysescenarie resulterer altså i et antal influenzatilfælde.

#### 5.3.4. Modelantagelser og parameterestimer for influenzamodellen

Til modellen er anvendt en lang række antagelser. Nedenfor har vi opsummeret de vigtigste:

- Befolkningen er opdelt i følgende aldersgrupper: [0,2), [2,6), [6,15), [15,45), [45,65) og +65-årige. I det følgende benævner vi for enkelthedens skyld børnealdersgrupperne 0-2- og 2-6-årige.
- Modellen er kørt for år 2020 og år 2040. Befolkningstal for 2040 er baseret på Danmarks Statistiks fremskrivninger. Der er foretaget en fremskrivning af antallet af personer med en kronisk sygdom baseret på det nuværende antal personer med en kronisk sygdom og udviklingen af antallet med hver sygdom (personer over 65 år, gravide og personer under 65 år med KOL, luftvejsinfektioner, type 1-diabetes, type 2-diabetes, hjertesygdom og med et BMI > 40.) i de seneste 10-20 år.
- Det nuværende tilbud om influenzavaccine udvides til at omfatte nye grupper eller nye vacciner, men den nuværende vaccinepraksis bibeholdes. Det vil sige, at andelen i risikogruppen, der bliver vaccineret, er uændret. I følsomhedsanalyser undersøger vi konsekvensen af en ændret vaccinationsdeltagelse.
- Kontaktmatricen er baseret på en kontaktmatrix fra Holland (ref. Mossong 2008). Dog er de yngste børns kontakter øget efter dialog med Sundhedsstyrelsen. Det



skyldes, at danske børn i langt højere grad end hollandske børn bliver passet i institution. Det gælder både andelen af børn og antallet af timer pr. barn i pasningsordning.

- Data for vaccineeffektiviteten i basisscenariet er baseret på Statens Serum Instituts (SSI) data, ligesom data for kontakter og influenzaforekomst i basisscenariet er baseret på SSI's influenzaovervågning.
- Data for vaccineeffektivitet for de nye vacciner i analysespørgsmål 1-5 er baseret på data fra Sundhedsstyrelsen.

Input til modellen fremgår af bilag 8, hvor vi også har angivet kilder for estimaterne.

### 5.3.5. Den anvendte sundhedsøkonomiske model

Resultater fra den beskrevne epidemiologiske model er efterfølgende anvendt i den sundhedsøkonomiske model, hvor de inkrementelle omkostninger og de inkrementelle effekter mellem scenarie 1-8 og basisscenariet estimeres.

De inkrementelle omkostninger består af:

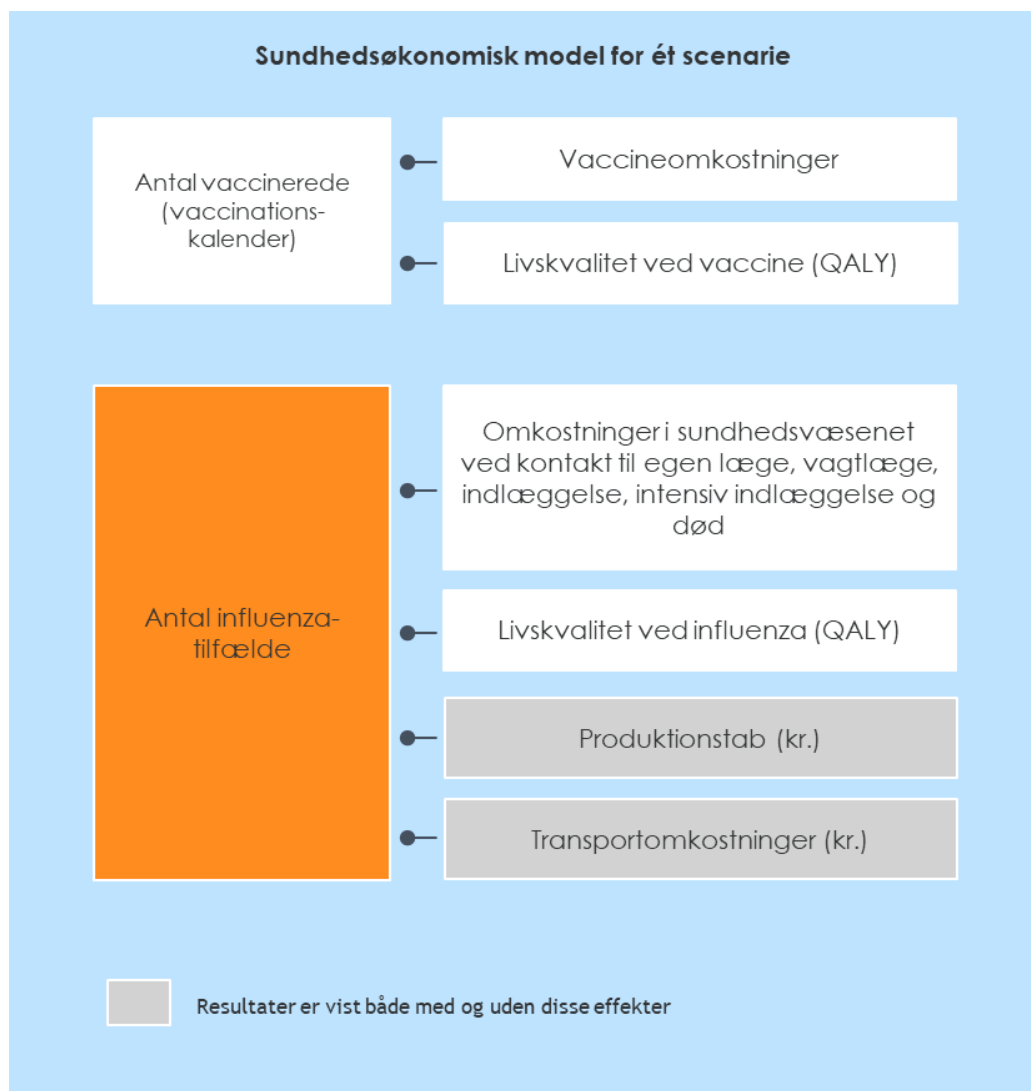
- Øgede vaccinationsomkostninger (hvis flere vaccineres).
- Sparede behandlingsomkostninger (hvis antallet af influenzatilfælde reduceres).
- Sparede produktivetsomkostninger som følge af reduceret sygefravær (hvis antallet af influenzatilfælde reduceres).

De inkrementelle effekter består af:

- Tabte QALYs (hvis flere vaccineres), idet der er et ubehag ved at få selve vaccinen.
- Vundne QALYs (hvis antallet af influenzatilfælde reduceres), idet der er et ubehag ved at have influenza.

I figuren nedenfor ses hovedkomponenterne i denne model.

Figur 9 Elementer i den sundhedsøkonomiske model



### 5.3.6. Modelantagelser og parameterestimer for den sundhedsøkonomiske model

Til modellen er anvendt en lang række antagelser. Nedenfor har vi opsummeret de vigtigste:

- Priser på vacciner er baseret på information fra Statens Serum Institut. Visse af vaccinerne er ikke på markedet endnu, og derfor er priserne forbundet med usikkerhed. Hertil er lagt et honorar til egen læge for vaccinationen. Der skal tages forbehold for, at modellen er baseret på priser fra Statens Serum Institut samt pris på honorar fra PLO. Dette kan variere i fremtiden, hvorfor den økonomiske gav kan være underestimeret.

- Vaccineeffektiviteten, som udtrykker den procentvise reduktion i sygdom for den vaccinerede gruppe ift. den ikke-vaccinerede, er baseret på tilgængelig information, litteratursøgning og antagelser. Vaccineeffektiviteten varierer mellem 23 % og 55 % afhængig af alders- og risikogruppe.
- Effekten for sundhedssystemet af, at en person har influenza, er opdelt på en række elementer: Kontakt til egen læge, kontakt til vagtlægen, indlæggelse på hospital, indlæggelse på intensivafdeling på hospital og død. Alle anvendte honorarer og takster for disse aktiviteter er baseret på de seneste honoraroversigter (primærsektoren) og DRG-takster (hospitalssektoren). Medtager man alle influenzatilfælde, også de der ikke kræver kontakt med sundhedsvæsenet, koster ét influenzatilfælde gennemsnitligt sundhedsvæsenet 210 kr. Heri er medregnet, at omkring 70 % af personer med influenza ingen kontakt har til sundhedsvæsenet. Denne pris er beregnet på baggrund af den eksisterende viden om andelen af personer med influenza, der søger læge, andelen, der bliver indlagt, og andelen heraf, der ligger på intensiv. Beløbet kan ikke overføres til andre influenzatyper end sæsoninfluenza.
- Udgifter til transport til egen læge og hospital er antaget at være 100 kr.<sup>58</sup>.
- Produktivitetssomkostningerne ved influenza – dvs. tabt produktion som følge af sygefravær – er beregnet ud fra en antagelse om, at et tilfælde af influenza medfører fem fuldtidssygedage for voksne og én fuldtidssygedag (barns første sygedag) for børn. En times sygefravær er værdisat med en gennemsnitlig bruttoløns for de forskellige aldersgrupper.
- QALY-værdier er baseret på den præsenterede litteratursøgning.
- Der ekstrapoleres lineært mellem alle effekter i 2020 og 2040.
- Der udregnes en nutidsværdi i 2020 for effekterne mellem 2020 og 2040. Der anvendes en diskonteringsrente på 4 % jf. Finansministeriet.
- Desuden udregnes de 5-årige budgetkonsekvenser for sundhedssektoren.

De detaljerede input til modellen fremgår af bilag 8, hvor vi også har angivet kilder for estimerne.

#### 5.4. Resultater af den sundhedsøkonomiske analyse

I det følgende præsenteres resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse. Der er fokuseret på at præsentere detaljerede resultater for antallet af vaccinerede og antallet af influenzatilfælde i 2020. Resultater om omkostningseffektivitet er præsenteret som de samlede resultater for perioden 2020-2040.

På grund af at det har været vanskeligt at identificere valide data for vaccination af gravide og personer med en kronisk sygdom, vises ikke resultater for et ændret vaccinationsstilbud for disse to grupper (fokuserede spørgsmål 2 og 3). Resultaterne vises således kun for de tilbageværende seks fokuserede spørgsmål.

Først vises resultater for, hvor mange der vaccineres i hvert scenarie. Disse resultater stammer fra antagelser om, hvor store målgrupperne er, og hvilken vaccinationsdeltagelse de formodes at have.

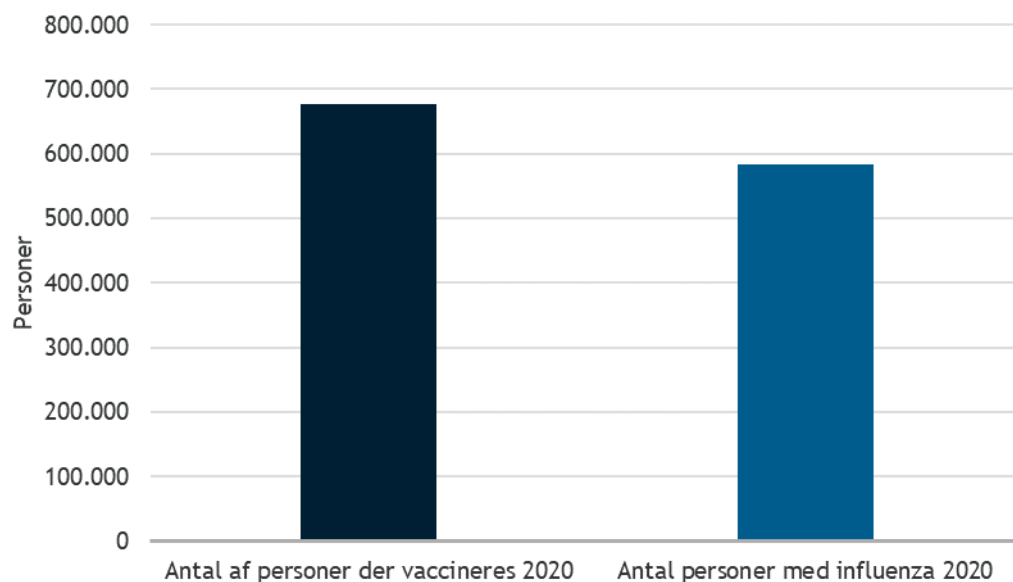
Dernæst vises resultater for, hvor mange der får influenza i Danmark. Disse tal er beregnet i modellen. De tager både højde for, hvor mange der er vaccineret, vaccineeffektiviteten, og hvor mange kontakter de forskellige befolkningsgrupper har med hinanden. Når man fx vaccinerer børn mellem to og seks år, falder antallet af personer med influenza både blandt børn og voksne, fordi børnene ikke længere smitter hverken andre børn eller voksne i samme grad.

Endelig vises effekterne på danskernes livskvalitet og udgifter for samfundet, og omkostningseffektivitets-ratioen (ICER) beregnes. Denne udtrykker, om det ændrede tilbud kan siges at være pengene værd for samfundet.

#### 5.4.1. Hovedresultater

I figuren nedenfor er vist antallet af personer, der henholdsvis vaccineres og får influenza i basisscenariet. Aktuelt vaccineres ca. 675.000 personer årligt. I et almindeligt år får ca. 10 % af befolkningen influenza, det vil sige ca. 580.000 personer. Dette antal varierer i øvrigt betydeligt fra år til år, hvilket betyder, at der er en væsentlig usikkerhed ved resultaterne i denne analyse. Usikkerheden mindskes dog af, at resultaterne beregnes som en forskel mellem to scenarier.

Figur 10 Antal personer, der vaccineres og får influenza i 2020 i basisscenariet.

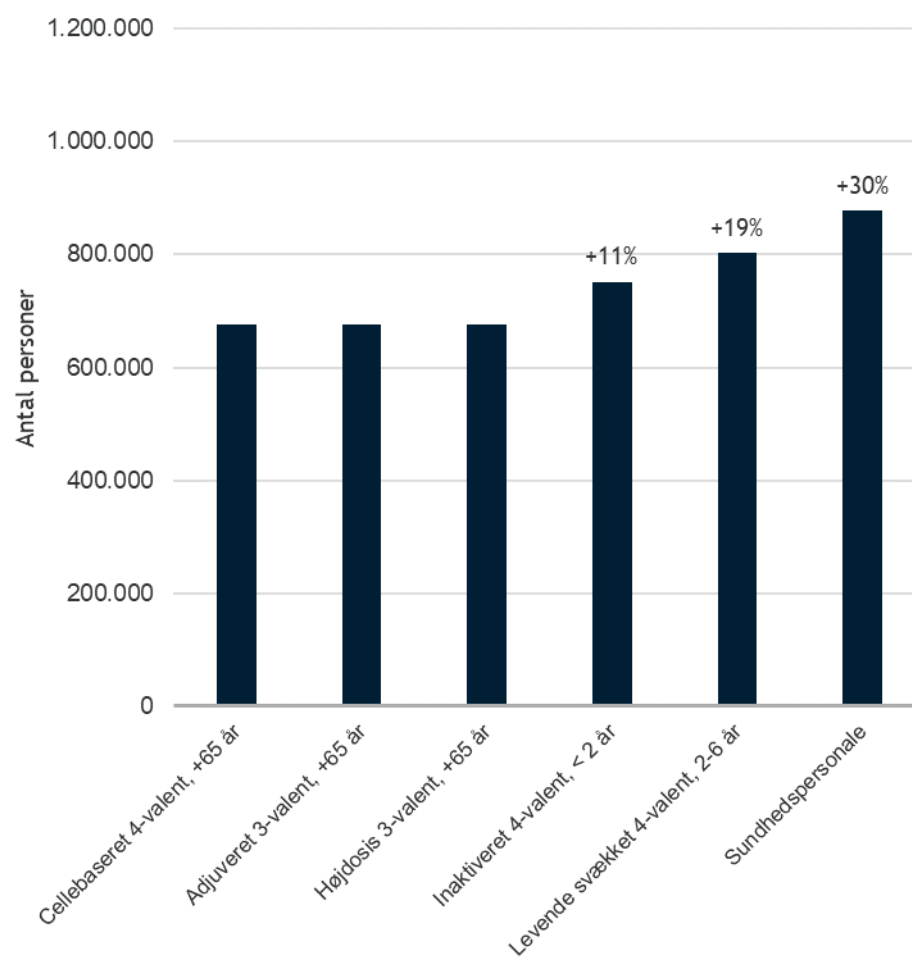


I figurene neden for vises antal vaccinerede og antal med influenza i hvert analysescenarie for 2020.

De sorte søjler i figuren neden for angiver, hvor mange der vaccineres i de seks analyse-scenarier. I de første tre scenarier vaccineres det samme antal personer i 2020 som i dag, det vil sige ca. 675.000 personer. Disse scenarier er baseret på en antagelse om samme vaccinationsdeltagelse som hidtil.

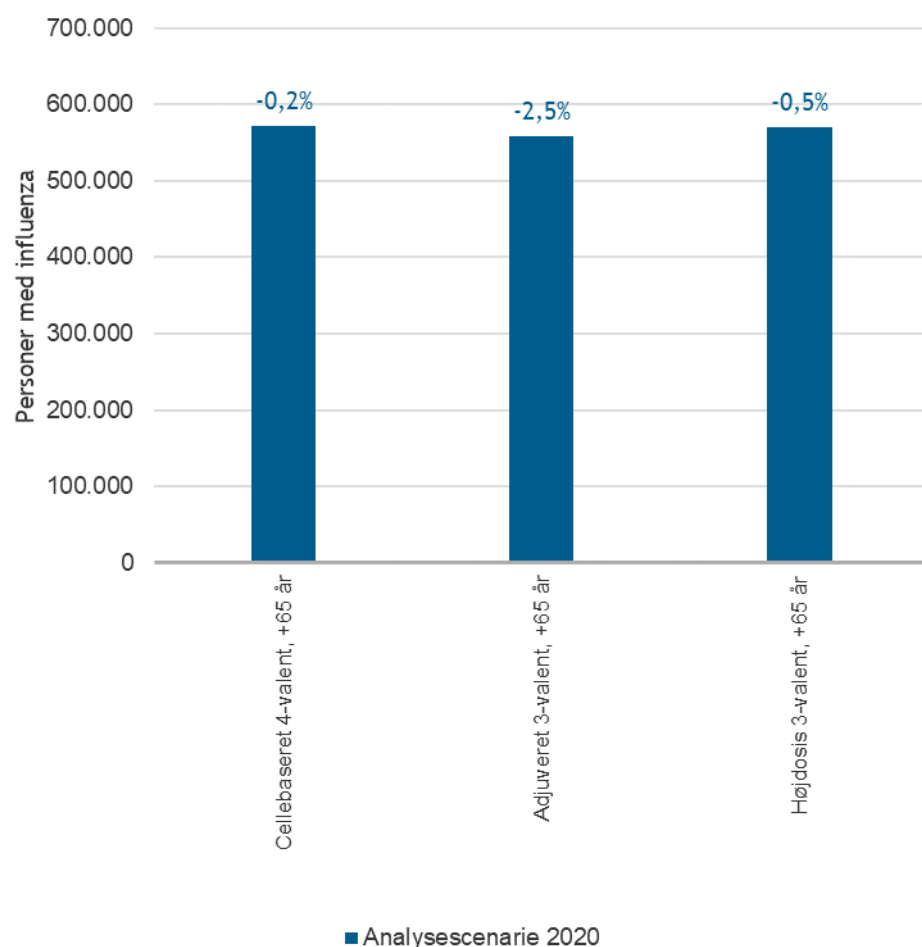
I de sidste tre scenarier vaccineres flere personer, idet det nuværende tilbud udvides til at omfatte børn og sundhedspersonale. På baggrund af et ønske om en vaccinationsdeltagelse, der er på linje med den, der ønskes for de øvrige målgrupper, antages en vaccinationsdeltagelse på 75 % for begge børnealdersgrupper og sundhedspersonale. Der er også gennemført følsomhedsanalyser med 50 % og 95 % for børn og 75 % for personer over 65 år.

Figur 11 Antal personer i befolkningen, der vaccineres i 2020 i analysescenarierne. Procentsatserne angiver stigningen i antal i forhold til dagens tilbud om vaccination.



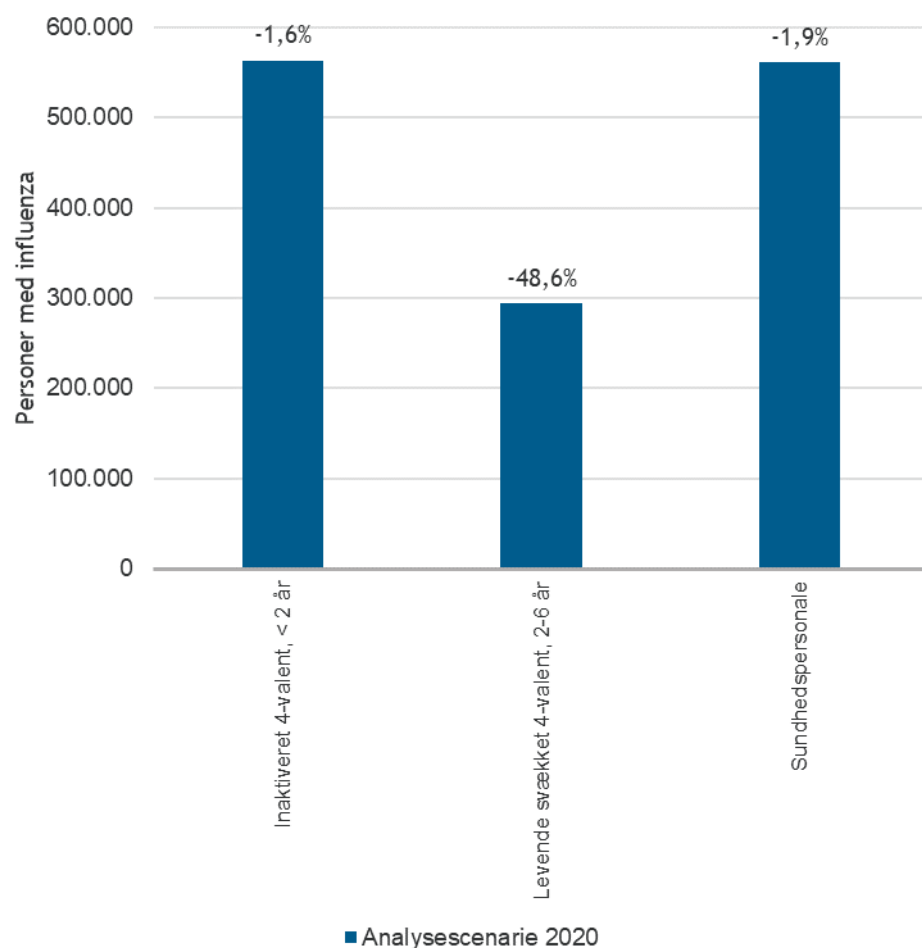
Figuren neden for angiver, hvor mange personer der ifølge SEIR-modellen i gennemsnit får influenza i 2020 i de seks scenarier. Der er taget højde for både, at de vaccinerede mindre hyppigt får influenza, og at de smitter andre personer i mindre grad.

Figur 12 Antal personer i befolkningen, der får influenza i 2020 i analysescenarierne, hvor der anvendes en mere effektiv vaccine. Procentsatserne angiver det relative fald i antal personer der får influenza i forhold til basisscenariet.



Figur 12 viser, at antallet af influenzatilfælde reduceres med mindre end 2,5 % for samtlige analysescenarier, hvor der vaccineres med en bedre vaccine. Procentsatserne i figuren er for hele befolkningen. De bagvedliggende tal viser, at antallet af influenzatilfælde blandt personer over 65 år, som er en af målgrupperne for influenzavaccinationstilbuddet, i 2020 falder med henholdsvis 2 %, 26 % og 5 %. Alle tal er tilgængelige i bilag 9.

Figur 13 Antal af personer, der får influenza i 2020 i analysescenarierne, hvor målgruppen for vaccination udvides med børn (<2 år og 2-6år) og sundhedspersonale. Procentsatserne angiver faldet i forhold til basis-scenariet



Figur 13 viser, at blandt de scenarier, hvor flere personer vaccineres, er det især vaccination af børn i aldersgruppen to til seks år, der giver et kraftigt fald i antal influenzatilfælde i den samlede befolkning. Det skyldes, at børn efter influenzavaccination ikke bærer smitten videre til deres mange kontakter. Der ses en positiv effekt hos alle målgrupper når de to- til seksårige vaccineres. De bagvedliggende resultater viser således, at antallet af influenzatilfælde falder for alle aldersgrupper, når børnene i aldersgruppen to til seks år vaccineres. Antallet af tilfælde i aldersgruppen to til seks år falder med 58 %. I modsætning hertil er det primært antallet af influenzatilfælde blandt børn under to år, der falder, når denne aldersgruppe vaccineres (influenzatilfælde falder med 31 %). Når sundhedspersonalet vaccineres, falder antallet af influenzatilfælde blandt sundhedspersonalet med 4 % i alt og 10 % blandt dem, der bliver vaccineret. Vaccination af sundhedspersonalet påvirker også de andre aldersgrupper fx ældre.

Fremskrivningen til 2040 viser tilsvarende resultater. Dog er der lidt flere, der bliver vaccinerede, og lidt flere influenzatilfælde i alle scenarierne. Bemærk, at effekten af at vaccinere børn må formodes at falde over tid, da der må påregnes en vis rest-immunitet fra de tidligere vaccinationer givet i årene forud.

Nedenfor vises hovedresultater for de seks analysescenarier. Først forklarer vi kort de mulige kombinationer af ændring i livskvalitet og omkostninger og den farvekodning, der er anvendt i resultattabellerne.

Tabel 20 Mulige udfald af resultater for analysescenarier

Farvekodning	Højere livskvalitet	Lavere livskvalitet	Højere omkostninger	Lavere omkostninger	Kommentar
●	✓			✓	Scenariet er klart bedre end basis-scenariet (dominant)
●	✓		✓		Konklusionen afhænger af ICER-værdien
●		✓		✓	Konklusionen afhænger af ICER-værdien
●		✓	✓		Scenariet er klart dårligere end basis-scenariet (domineret)

Tabellen neden for viser analysens hovedresultater.

Tabel 21 Vundne QALY og omkostninger ved udvidelse af influenzavaccinationsprogram, nutidsværdi 2020-2040 ekskl. produktionstab og transport

	QALY (1)	Netto omkostnings- stigning ekskl. pro- duktionstab og transport, mio. kr. (2)	ICER ekskl. pro- duktionstab og transport, kr. pr. QALY Beregnet som (2)/(1)
Cellebaseret 4-valent, +65 år	156	81	521.000 ●
Adjuveret 3-valent, +65 år	2.239	-32	●
Højddosis 3-valent, +65 år	421	714	1.696.000 ●
Inaktiveret 4-valent, <2 år	1.144	-66	●
Levende svækket 4-valent, 2-6 år	28.495	-750	●
Sundhedspersonale	-248	605	●

Note: Tallene for ICER er afrundede.

Tabel 22 Vundne QALY og omkostninger ved udvidelse af influenzavaccinationsprogram, nutidsværdi 2020-2040 inklusive produktionstab og transport



	QALY (1)	Netto omkostnings- stigning inkl. pro- duktionstab og transport, mio. kr.(2)	ICER inkl. produkti- onstab og trans- port, kr. pr. QALY. Beregnet som (2)/(1)
Cellebaseret 4-valent, +65 år	156	27	172.000 ●
Adjuveret 3-valent, +65 år	2.239	-817	●
Højdosis 3-valent, +65 år	421	567	1.347.000 ●
Inaktiveret 4-valent, <2 år	1.144	-1.076	●
Levende svækket 4-valent, 2-6 år	28.495	-38.122	●
Sundhedspersonale	-248	-185	746.000 ●

Note: Tallene for ICER er afrundede.

Tabellerne viser, at resultaterne i nogen grad afhænger af, hvorvidt man tager produktivitetstab og transport med i beregningen. Tre analysescenarier er forbundet med både reducerede omkostninger og stigende livskvalitet (●). Vaccination af sundhedspersonalet giver et QALY-tab, grundet at mange oplever gener ved vaccinationen. Da denne målgruppe er stor bliver mange vaccineret, men uden at det giver en stor reduktion i dette samlede antal influenzatilfælde. Det samlede QALY-tab, der ses ved vaccination af sundhedspersonalet, opvejes derfor ikke af QALY-gevinsten ved reduktion i antal influenzatilfælde. Hvis man ikke medregner, at selve influenzavaccinationen giver lidt ømhed og dermed et lille QALY-tab, så giver vaccinationen af sundhedspersonalet en QALY-gevinst som følge af færre tilfælde af influenza og indlæggelser.

I tabellen nedenfor angives, hvilke scenarier der er omkostningseffektive, afhængig af hvilken tærskelværdi man anvender for omkostninger pr. vunden QALY (150.000 kr./QALY eller 750.000 kr./QALY). Tabellen angiver med ja eller nej, om scenarierne er omkostningseffektive under de viste forudsætninger. Jo højere tærskelværdi, jo flere scenarier vil være omkostningseffektive.

Tabel 23 Hvilke udvidelser af influenzavaccinationsprogrammet er omkostningseffektive afhængig af forskellige forudsætninger? ICER nutidsværdi 2020-2040.

	Tærskelværdi 150.000 kr./QALY		Tærskelværdi 750.000 kr./QALY	
	Med produkti- onstab og trans- port	Uden produk- tionstab og transport	Med produkti- onstab og transport	Uden produkti- onstab og trans- port
Cellebaseret 4-valent, +65 år	Nej	Nej	Ja	Ja
Adjuveret 3-valent, +65 år	Ja	Ja	Ja	Ja
Højddosis 3-valent, +65 år	Nej	Nej	Nej	Nej
Inaktiveret 4-valent, <2 år	Ja	Ja	Ja	Ja
Levende svækket 4-valent, 2-6 år	Ja	Ja	Ja	Ja
Sundhedspersonale	Nej	Nej	Ja*	Nej

\*Bemærk, at dette scenarie er omkostningseffektivt på den måde, at man sparer omkostninger men får en reduceret livskvalitet. I alle de øvrige scenarier markeret med et "Ja" er det omvendt: Man får en livskvalitetsgevinst, men også øgede omkostninger.

Tabellen viser, at udvidelsen af influenzavaccinationsprogrammet med en 3-valent adjuveret vaccine til personerne over 65 år og vaccination af børn i aldersgrupperne nul til to år og to til seks år er omkostningseffektive interventioner uafhængigt af antagelse om tærskelværdi og medtagelse af produktivitet og transport. Vaccination af ældre med en højddosis 3-valent vaccine er ikke en omkostningseffektiv intervention uanset antagelser om produktivitetstab og tærskelværdi. Det skyldes, at denne vaccine, ud fra det nuværende kendskab til prisen for vaccinen, er dyrere end den eksisterende vaccine.

For de øvrige udvidelser afhænger konklusionen af antagelserne om produktivitetstab og transport samt tærskelværdi.

#### 5.4.2. Budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet

I tabellen nedenfor har vi angivet de samlede økonomiske effekter for sundhedsvæsenet i de forskellige scenarier.

Tabel 24 5-årige budgetkonsekvenser i sundhedssektoren

	Mio. kr.*
Cellebaseret 4-valent, +65 år	24
Adjuveret 3-valent, +65 år	-15
Højddosis 3-valent, +65 år	214
Inaktiveret 4-valent, <2 år	52
Levende svækket 4-valent, 2-6 år	-179
Sundhedspersonale	207

\*Rundet af til nærmeste million.

I scenariet, hvor børn i aldersgruppen to til seks år tilbydes vaccinen, sparer sundhedssektoren penge samlet set, da antallet af influenzatilfælde falder betydeligt og dermed også de relaterede omkostninger til behandling. Også anvendelse af den 3-valente adjuverede vaccine til ældre sparer omkostninger i sundhedssektoren på 5-års sigt. De øvrige scenarier koster mellem 24 og 214 mio. kr. over fem år. Bemærk, at flere regioner og kommuner allerede i dag har et tilbud om gratis influenzavaccine til sundhedspersonale. Omkostningen til et generelt tilbud om vaccine til denne gruppe bliver samlet set formentlig lavere.

### 5.4.3. Følsomhedsanalyser

Følsomhedsanalyser viser, hvordan resultater ændres, når man ændrer på forudsætninger for en analyse. Der er her foretaget en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af at ændre på en række parametre er undersøgt. Tabellen neden for viser parametrene og de valgte variationer på disse. Der er 18 følsomhedsanalyser i alt, da der er anvendt både et højt og et lavt skøn for ni parametre.

Tabel 25 Følsomhedsanalyser: parametre og variation

Parameter	Lavt skøn	Højt skøn
Influenzatilfælde	12% af befolkningen (svarer til en sæson med få influenzatilfælde)	20% af befolkningen (svarer til en sæson med mange influenzatilfælde)
Vaccinepris	-20%	+20%
QALY-værdier	-20%	+20%
Indlæggelsesomkostninger	-20%	+20%
Andel, der tager kontakt egen læge	-20%	+20%
Andel, der er indlagt på hospital	-20%	+20%
Andel intensive indlæggelser	-20%	+20%
Andel døde af influenza	-20%	+20%
Produktivitetstab, dage, voksne	-20%	+20%

Tabellen nedenfor viser andelen af de 18 følsomhedsanalyser udført for hvert vaccinationsscenarie, hvor scenariet er omkostningseffektivt.

Tabel 26 Hvor stor en andel af de 18 følsomhedsscenarier er omkostningseffektive?

	Tærskelværdi 150.000 kr./QALY		Tærskelværdi 750.000 kr./QALY	
	Med pro- duktionstab og trans- port	Uden pro- duktionstab og transport	Med produk- tionstab og transport	Uden pro- duktionstab og transport
Cellebaseret 4-valent, +65 år	17%	0%	94%	94%
Adjuveret 3-valent, +65 år	100%	100%	100%	100%
Højdosis 3-valent, +65 år	0%	0%	0%	0%
Inaktiveret 4-valent, < 2 år	100%	100%	100%	100%
Levende svækket 4-valent, 2-6 år	100%	100%	100%	100%
Sundhedspersonale	6%	0%	61%	0%

Følsomhedsanalyserne viser, at tilbud om en 3-valent adjuveret vaccine til personer over 65 år og tilbud om en vaccine til både de nul til to årige og de to til seks årige er omkostningseffektive scenarier uanset realistiske variationer i inputparametrene. Derimod er tilbuddet om en 3-valent højdosis vaccine til personer over 65 år ikke en omkostningseffektiv intervention, uanset hvilke realistiske antagelser der anvendes i analysen. Vaccination af sundhedspersonalet er kun omkostningseffektivt i 61 % af følsomhedsanalyserne, hvis man medtager produktionstab og transport. Det skyldes, at mange vaccineres, uden at der er en betydelig effekt på antal influenzatilfælde, selvom man tager højde for, at sundhedspersonalet smitter færre kontakter.

Endvidere er der foretaget følsomhedsanalyser i forhold til vaccinedeltagelse for både børn og ældre. For børn, fordi det er uvist, hvor stor vaccinationsdeltagelsen bliver i et influenzavaccinationsprogram (der er anvendt 75 % i hovedanalysen). For ældre, for at undersøge, om det er en fordel at forsøge at øge deltagelsen fra de ca. 50 %, den er i dag.

Resultaterne ses i tabellen nedenfor.

Tabel 27 Konklusion af følsomhedsanalyser på ændrede forudsætninger for vaccinationsdeltagelse for børn og ældre

	Konklusion (ekskl. produktionstab og transport)	Konklusion (inkl. produktionstab og transport)
Vaccinationsdeltagelse ældre 75%	●	●
Vaccinationsdeltagelse børn 0-2 år 50%	386.000 ●	●
Vaccinationsdeltagelse børn 0-2 år 95%	●	●
Vaccinationsdeltagelse børn 2-6 år 50%	●	●
Vaccinationsdeltagelse børn 2-6 år 95%	●	●

Uanset antagelser om vaccinedeltagelse hos børn i aldersgruppen to til seks år giver det værdi for pengene at tilbyde vaccination til denne aldersgruppe. Det samme gælder for børn under to år, hvis man medtager produktionstab og transport, eller hvis man har en tærskelværdi på ca. 400.000 kr./QALY. Omvendt er det ikke en omkostningseffektiv intervention at forøge vaccinationsdeltagelsen blandt personer over 65 år til 75 %. Det skyldes, at rigtig mange flere personer over 65 år vaccineres, uden at antallet af influenzatilfælde falder mere end ca. 11 % i gruppen af personer over 65 år.

#### 5.4.4. Styrker og svagheder ved analysen

En væsentlig styrke ved den sundhedsøkonomiske analyse er, at den bygger på en model, der simulerer influenzaaktiviteten i Danmark baseret på danske tal. I vores basisscenarie simuleres en forekomst af influenza, som svarer til den forekomst af influenza, der gennemsnitligt har været de seneste sæsoner. Modellen bliver desuden kørt for både år 2020 og 2040, hvilket øger resultaternes robusthed.

Analysen har imidlertid også visse svagheder. For det første er der usikkerheder forbundet med flere af inputparametrene til modellen. Det gælder især vaccineeffektiviteterne for flere af de nye vacciner, hvor det har vist sig, at litteraturen giver begrænset information. Forskelle i vaccineeffektiviteter (se bilag 8) betyder meget for forskellene i resultaterne mellem scenarier i denne analyse.

Det bør også nævnes, at analyserne er gennemført før COVID-19-epidemien, og den indeholder dermed de kontaktmønstre, der var til stede før epidemien. Givet, at danskerne kontaktmønstre vender tilbage til det tidligere niveau, betyder dette på lang sigt ikke så meget for konklusionerne. Hvis ikke, vil antallet af personer med influenza være lavere, end hvad der er set de seneste år, og resultaterne i denne analyse være overvurderede.

Desuden bygger analysen på estimer, hvor usikkerheden kan være svær at kvantificere. Af disse årsager er der gennemført omfattende følsomhedsanalyser, hvor disse input-estimer er varieret med  $\pm 20\%$ . Følsomhedsanalyserne demonstrerede, at resultaterne er robuste for hovedparten af scenarierne.

#### 5.4.5. Opsamling på den sundhedsøkonomiske analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse bygger på en model, der simulerer antallet af influenzatilfælde blandt befolkningen i Danmark. Resultatet er, at flere scenarier for udvidelse af influenzavaccinationsprogrammet formentlig er omkostningseffektive. Det vil sige, at man får en øget livskvalitet blandt befolkningen for en rimelig betaling fra samfundets side.

Det drejer sig især om et udvidet tilbud om vaccination af børn i aldersgrupperne nul til to år og to til seks år, samt tilbud om en 3-valent adjuveret vaccine til personer over 65 år. Under visse antagelser vil det formentlig også være omkostningseffektivt med tilbud om en cellebaseret 4-valent vaccine til +65-årige. Det er efter alt at dømme ikke omkostningseffektivt at tilbyde en 3-valent højdosisvaccine til +65-årige, da prisen er højere end den sædvanlige anvendte vaccine. Tilbud om vaccine til sundhedspersonale er kun omkostningseffektivt i de scenarier, hvor man medregner produktivitetstab.

I Danmark har man ikke en officiel grænse for, hvornår en intervention betegnes som værende omkostningseffektiv, men vi har lagt os op ad England (ref. McCabe 2008), Sverige (ref. Tandvård 2019) og Norge (ref. Statens legemiddelverk 2018), som bruger værdier i størrelsesordenen 150.000-750.000 kr. pr. QALY som tærskelværdier.

Følsomhedsanalyser demonstrerede, at resultaterne er robuste over for væsentlige ændringer i de indgående parametre for vaccination af børn og vaccination med den 3-valente adjuverede vaccine til personer over 65 år. For disse scenarier holder omkostningseffektiviteten på trods af udsving i fx antal vaccinerede, vaccinepriser og QALY-værdier.

Resultaterne af den økonomiske analyse stemmer overordnet set overens med resultaterne af den præsenterede litteraturgennemgang. Bemærk dog, at en del af litteraturen omhandler tilbud om vaccination sammenlignet med intet tilbud om vaccination. Det er dog kun i de tre af de otte analysescenarier, der er analyseret i denne MTV, hvor målgruppen for tilbud om gratis influenzavaccination udvides.

Influenzavaccination af børn vurderes i litteraturen at være en omkostningseffektiv intervention. Det samme konkluderes i denne analyse. Hvis man medtager sygefravær (produktivitetstab), er vaccination af sundhedspersonale også omkostningseffektivt, hvilket svarer til resultatet fra litteratursøgningen.

Når det gælder tilbud om mere effektive vacciner til personer over 65 år, afhænger konklusionen af, hvor meget de nye vacciner koster ekstra i forhold til deres effektivitet. Visse interventioner er omkostningseffektive, visse er ikke.

En væsentlig usikkerhedsfaktor er tillige, at antallet af personer, der får influenza, svinger betydeligt fra år til år. Beregningerne i denne rapport har taget udgangspunkt i, at ca. 10 % af befolkningen får influenza på en normal sæson. I nogle år kan op imod 20 % af befolkningen få influenza. Selvom der således er store udsving, betyder det ikke det store for konklusionerne i denne rapport, der er fremkommet ved sammenligning af forskellige scenarier.

Høringsversion

## 6. Målgruppeanalyse

Dette kapitel beskriver, hvordan forskellige målgrupper forholder sig til tilbuddet om gratis influenzavaccination: henholdsvis de eksisterende målgrupper (ældre på 65+ år, personer med kronisk sygdom og gravide) og de eventuelle nye målgrupper (børn på 0-6 år repræsenteret af deres forældre og sundhedspersonale).

Det afdækkes hvor meget målgrupperne ved om influenzavaccination, herunder hvad vaccinen beskytter mod og dens formodede effekt. Det afdækkes også hvad deres overvejelser er omkring at tage imod tilbuddet om gratis influenzavaccination, herunder overvejelser for og imod, bekymringer for bivirkninger mv. Afdækningen baserer sig på en kvalitativ undersøgelse i form af en række interviews og fokusgrupper.

Kapitlet er struktureret således, at det empiriske grundlag for undersøgelsen først gennemgås i metodebeskrivelsen. Herefter afrapporteres der tematisk, samlet på tværs af alle målgrupperne, deres vidensniveau, tilgang til kanaler og holdninger til en differentieret influenzavaccine. Endeligt gennemgås tilgangen og holdningerne for og imod selv at blive vaccineret enkeltvis for hver af målgrupperne.

### 6.1. Metodebeskrivelse

Den kvalitative undersøgelses empiriske grundlag består af samtaler med fem fokusgrupper samt 19 interviews fordelt på de forskellige målgrupper – i alt har 53 personer deltaget i undersøgelsen. Fokus har været på at udfolde de personlige nuancer i vidensniveau, relevansopfattelse og holdninger til influenzavaccination. Fokusgrupperne er blevet afholdt dels i København og dels i Vejle, og interviewene er blevet foretaget via telefonen. Således har det været muligt at skabe geografisk spredning på tværs af landet.

Alle respondenter er blevet rekrutteret gennem Userneeds' Danmarkspanel. Det gør sig her gældende, at man skal være opmærksom på selektionsbasis, når man rekrutterer gennem et panel, og der har inden for rammerne af undersøgelsen været fokus på skabe så bred en demografisk spredning som muligt på køn, alder, uddannelse og geografi inden for hver målgruppe.

Der er blevet afholdt fem fokusgrupper i alt: to grupper med ældre, to grupper med forældre til børn i alderen nul til seks år og én med gravide. Møderne med fokusgrupperne varede 1,5 time. Grupperne med ældre har haft en spredning på køn og alder inden for aldersspændet 65-81 år, og forældregruppen har haft en spredning på forældrenes køn og børnenes alder i aldersspændet nul til seks år.

Interviewene er fordelt således: fem interviews med gravide, seks med personer med kronisk sygdom og otte med sundhedspersonale. De gravide (fra både fokusgruppe og



interviews) var alle i 2. eller 3. semester med termin mellem november 2019 og april 2020. Fokusgruppen mødtes i København, og interviewene var med gravide fra resten af landet. Interviewene med personer med kroniske sygdomme har haft en spredning mellem de forskellige grupper, der i dag giver adgang til det gratis influenzavaccinationsprogram, og sundhedspersonalet har været spredt imellem forskellige sundhedsfaglige professioner – SOSU-assistenter, sygeplejersker og læger – fra både plejehjem, hospital og privat praksis. En udførlig oversigt over, hvilke kroniske sygdomme og erhverv der er repræsenteret, findes i Tabel 28.

Hver deltager i undersøgelsen er blevet rekrutteret på baggrund af at være en del af én af de valgte målgrupper. Det viste sig dog i løbet af interviewene, at én respondent ofte er med i mere end én målgruppe: en forælder kunne have en kronisk sygdom, en gravid være sundhedspersonale eller have små børn i forvejen og mødre til børn på nul til seks år kunne huske tilbage på deres tid som gravide. Således har nogle respondenter kunne give perspektiver fra flere målgrupper, og derfor er der altså flere personer i målgruppen end antallet af rekrutterede deltagere. Oversigten over, hvor mange personer i hver målgruppe der i alt har deltaget i undersøgelsen, ses også i Tabel 28.

Tabel 28. Oversigt over fokusgrupper

Målgruppe	Rekrutterede deltagere	I alt i målgruppen
<b>Forældre til raske 0-6 årige</b> <i>Spredning på forældres køn og børns alder</i>	15	20
<b>Ældre 65+ år</b> <i>Spredning på alder 65-81 år</i>	14	15
<b>Gravide i 2. og 3. trimester</b> <i>*Inkluderer mødre til 0-6 årige</i>	10	18*
<b>Personer med kronisk sygdom</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 med svær overvægt</li> <li>• 2 med astma</li> <li>• 3 med hjertesygdom</li> <li>• 5 med diabetes</li> <li>• 1 med immunsygdom</li> <li>• 1 KOL-patient</li> </ul>	6	15
<b>Sundhedspersonale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 praktiserende læger</li> <li>• 2 læger på sygehus</li> <li>• 2 sygeplejersker på klinik</li> <li>• 1 sygeplejerske på sygehus</li> <li>• 1 sygeplejerske i hjemmeplejen</li> <li>• 2 sosu-assistenter på plejehjem</li> <li>• 1 jordemoder</li> </ul>	8	11

<b>Samlet antal:</b>	53	78
----------------------	----	----

Da der netop har været fokus på at skabe en spredning på de ovenstående parametre, har fokusgruppedeltagernes vidensniveau og umiddelbare tilgang til influenzavaccination også været forskellig. For at kunne afdække forskellighederne, inden fokusgruppedeltagerne blev påvirket af både andre deltageres viden og tilgang og af gruppedynamikken i det hele taget, har moderatoren gjort brug af forskellige interviewmetodiske teknikker, som har sikret, at det individuelle vidensniveau og den individuelle tilgang er blevet kortlagt, inden gruppediskussionen er gået i gang. På den måde har det gennem fokusgrupperne været muligt hele tiden at kunne holde deltagernes udtalelser op imod det afsæt, de kom ind med, og det er dette afsæt, som analyseresultaterne er afrapporteret ud fra.

## 6.2. Viden om influenzavaccination

Næsten alle undersøgelsens deltagere ved, at det er muligt at vaccinere mod influenza, og at nogle målgrupper bliver tilbudt denne vaccine gratis. Flest kender til, at det er et gratis tilbud til personer over 65 år og anerkender også vigtigheden af, at denne målgruppe får tilbuddet. Dette er også en konsekvens af, at de fleste vurderer, at vaccinen har en større betydning for målgrupper, som har et svækket immunforsvar, da disse har større risiko for at blive ramt af influenza og vil have værre følger heraf. Nogle nævner, at der kan opstå dødsfald ved influenza – men dette ses primært som en risiko for ældre målgruppen.

De fleste ved, at der findes forskellige typer af influenzavirus. De ved også, at vaccinen bliver udviklet på ny hvert år og kun virker mod én eller enkelte typer af de virus, som der bliver vurderet til at være dem der florerer det pågældende år. Vaccinen bliver af undersøgelsens deltagere vurderet til at have potentiale til at være effektiv – men kun, hvis man rammer den rigtige influenzatype. Chancen for at gøre dette vurderes meget forskelligt af de forskellige respondenter: fra meget usandsynligt til meget sandsynligt. Mange har hørt historier i medierne om, at vaccinen har indeholdt den "forkerte" type influenza i et eller flere tidligere år, og dette har for nogle ført til en generel mistillid til vaccins effektivitet.

*"Det er en vaccine, man håber rammer den type influenza, der rammer landet lige præcis i år. Den er lavet til at beskytte de svage i samfundet. Jeg antager, at vaccinen virker lige godt til alle. Men jeg tror ældre har højere risiko for at få influenza, og det rammer dem hårdere."* – Forælder

*"Det er en vaccine mod de typer af influenza, man regner med, bliver de værste den sæson. Man giver den til gravide og ældre, fordi de er en mere udsat gruppe i forhold til fysiske sygdomme eller påvirkninger."* – Gravid

*"Jeg tror ikke, den er så effektiv. Det er derfor, jeg fravælger den. Hvert år omkring foråret, når det hele damper af, har man fundet ud af, at influenzaen har muteret og vaccinen ikke dækker særligt godt. Jeg synes ikke den plejer at slå an, som man har håbet, bagefter."* – Person med kronisk sygdom

Bivirkninger ved influenzavaccination opfattes ikke som et stort problem. Disse beskrives generelt som ubehag ved at blive stukket eller influenzalignende symptomer i én eller flere dage efter vaccinen – men ingen nævner længerevarende, værre bivirkninger. Alt i alt ses bivirkninger ikke som et argument for ikke at få vaccinen.

### 6.3. Kanaler til viden og troværdige aktører

#### 6.3.1. Kanaler til viden

Der er mange kanaler til viden om influenzavaccination. Medierne er den mest udbredte, og alle respondenter nævner at have læst eller hørt om influenzavaccination i aviser, tv, radio og lignende igennem de sidste mange år. Mange har også talt med venner og bekendte om vaccinen, særligt hvis de er ældre og har yngre pårørende, eller de er yngre og har ældre pårørende. Hvis ens arbejdsplads tilbyder gratis influenzavaccination, er det også noget, mange taler med deres kolleger om.

Derudover har mange set opslag og læst foldere hos deres læge, og flere har talt med deres læge om vaccinen – dog oftest på deres eget initiativ. Kun få af de gravide har talt med deres jordemoder om vaccinen og ingen på jordemoderens eget initiativ. De gravide, som har spurgt deres jordemoder om vaccinen, er enten blevet opfordret til at tale med deres læge om det eller frarådet at tage den.

*"Man læser vel om det i medierne, og jeg har set nogle opslag ved lægen. Det er sådan noget, man kan huske man har set, men jeg ved ikke præcis hvor."* – Gravid

Særligt i ældremålgruppen har respondenterne læst om tilbuddet om gratis influenzavaccination i Ugeavisen og i medlemsblade eller mails fra ÆldreSagen. Flere har også modtaget breve i deres digitale postkasse fra deres kommune, region eller egen læge, der har informeret dem om det gratis tilbud.

#### 6.3.2. Troværdige aktører i forhold til influenzavaccination

Sundhedsstyrelsen bliver nævnt af stort set alle respondenter som den instans, de stoler mest på i forhold til influenzavaccination. Enten hvis der kommer udmeldinger, som de hører om fx igennem medierne, eller hvis de selv skal opsøge information om emnet fx via internettet. Efter Sundhedsstyrelsen er egen læge den mest troværdige kilde til information. De fleste nævner dog, at de ikke vil lytte "blindt" til hverken Sundhedsstyrelsen eller egen læge – de vil lytte til de officielle anbefalinger og herefter selv sætte sig ind i emnet og læse op på argumenter for og imod.

*"Jeg følger helt klart, hvad Sundhedsstyrelsen melder ud. Og selvfølgelig egen læge. En kombi af de ting, det er dem jeg stoler mest på. Og så vil jeg lige lave min egen research bagefter." – Gravid*

#### 6.4. Holdning til differentieret vaccine

I interviewene er respondenterne blevet bedt om at forholde sig til, hvorvidt det vil påvirke deres holdning til at tage imod tilbuddet om gratis influenzavaccination, at vaccinetyperne var differentierede. Dvs. at borgerne modtager den type vaccine, der vurderes at give det bedste immunrespons i hver målgruppe. Hvis det vil gøre vaccinen mere effektiv, opfattes dette som en positiv ting på tværs af alle målgrupper. Men det bliver også opfattet meget teknisk og som noget, som man ikke har behov for at sætte sig yderligere ind i – man har tillid til, at Sundhedsstyrelsen vælger den vaccine, der bliver vurderet til at være bedst og mest effektiv.

*"En vaccine udelukkende mod diabetikere? Det er vel fint nok, men der stoler jeg på, Sundhedsstyrelsen har styr på det, de laver. Så meget går jeg heller ikke op i det." – Kronisk syg med diabetes*

*"Det lyder da smart og fornuftigt. Hvis det er muligt at gøre det sådan, kan det da kun være en god idé." – Ældre*

Sundhedspersonalet er også positivt indstillede over for differentierede vacciner. Medarbejderne fra privat praksis påpeger dog, at flere forskellige vacciner vil gøre det mere besværligt i estimering af indkøb, og at man i så fald risikerer at løbe tør for én vaccinetype midt i sæsonen, eller omvendt, at købe for mange af en slags, som man så ikke vil kunne komme af med bagefter. Nogle nævner også en mulighed for, at patienterne kan blive mere utrygge over, om de får den "rigtige" vaccine – især hvis de fx falder inden for to målgrupper.

#### 6.5. Eksisterende målgrupper

##### 6.5.1. Ældre personer over 65 år

Næsten alle ældre kender til tilbuddet om, at de kan få en gratis, årlig influenzavaccination og opfatter dette som et positivt tilbud.

Størstedelen af de ældre tager allerede imod tilbuddet – eller tænker, at de vil tage imod det inden for de næste par år. Hvis man har en kronisk sygdom eller er blevet lidt ældre (fx over 70 år), tager de fleste imod vaccinationen. Og hvis man har oplevet at have influenza som ældre (over 65 år), har man mærket, at det har medført meget større gener, end når man har haft influenza tidligere i livet. Mange har fx oplevet, at det har taget flere uger, op til en måned, at komme helt ovenpå igen efter et influenzaforløb. Efter sådan en

oplevelse begynder de fleste at tage imod tilbuddet om vaccinen, hvis de ikke gjorde det i forvejen.

*"Jeg plejede at have en holdning om, at mit helbred var godt, og jeg blev sjældent syg. Men så fik jeg influenza for et par år siden. Det blev jeg simpelthen forskrækket over. Jeg havde svært ved at komme mig over det og havde høj feber i mange uger. Jeg havde ikke nogen forventning om at blive så syg – men det var vel fordi, jeg var blevet ældre. Det kan være sådan lidt underligt, for man føler sig jo ikke svagelig, men fagkundskaben siger det jo." – Ældre*

Der er dog også flere ældre, som endnu ikke føler behov for at tage vaccinen. De føler sig sunde og raske, eller mener at de "aldrig får influenza". Det kan være svært for nogle i denne gruppe at identificere sig med, at de nu er i kategorien "ældre", da de ikke føler sig sådan.

*"Jeg har et godt helbred. Jeg kan næsten ikke huske, jeg har haft en influenza. Jeg går i den grad ind for at vaccinere mod børnesygdomme, men jeg ser ingen grund til at vaccinere mod noget, jeg aldrig får." – Ældre*

Mange ældre har set opfordringer til faste influenzavaccinationsdage på fx ældrecentre, opslag fra ÆldreSagen, på apoteket osv. De ser apoteket som det mest oplagte sted at blive vaccineret, og det er et stort plus, at det kan gøres på denne hurtige og nemme måde, hvor de slipper for at bestille tid til lægen.

### 6.5.2. Personer med kronisk sygdom

De fleste personer med kronisk sygdom ved, at de får tilbuddet om at modtage gratis influenzavaccination – dog med undtagelse af de svært overvægtige som ofte ikke kender til tilbuddet. Nogle i denne gruppe bliver direkte overraskede over at være en del af det gratis program, da de ikke identificerer sig som "syge" og ikke kan se, hvorfor de er udvalgte til det gratis program. Dette stemmer også overens med nogle af de andre personer med kronisk sygdom, der mener, de er sunde og raske "på trods" af deres sygdom eller BMI og derfor vurderer, at de ikke har behov for vaccinen.

*"Det undrer mig, at jeg kan få den gratis, for jeg er jo helt rask. Det er jo nok fordi, når man har så højt et BMI, mener de, at man er mere udsat. Men jeg identificerer mig ikke med en syg person. Jeg føler mig rask og sund." – Person med kronisk sygdom og svær overvægt*

De fleste personer med kronisk sygdom ser det dog som en positiv ting at modtage vaccinen og tager også allerede imod tilbuddet. Mange nævner også, at de på grund af deres sygdom har et svækket immunsystem og/eller vil få særligt slemme gener ved at få influenza sammenlignet med personer uden kroniske sygdomme.

*"Jeg får den gratis, fordi folk med kroniske sygdom har et såkaldt svækket immunforsvar. Om jeg så reelt har det ved jeg ikke – men jeg er bare glad for, at jeg kan få den. Så bliver jeg ikke syg."* – Person med kronisk sygdom, diabetes

*"For mig er det gratis. Det er et argument for, at jeg bare kan gøre det. Hvis jeg ville blive ramt af influenza, ville det nok være værre, fordi mit immunforsvar er svækket."* – Person med kronisk immunsygdom

### 6.5.3. Gravide

Kun cirka halvdelen af de gravide, som har deltaget i undersøgelsen, tager imod tilbuddet om gratis influenzavaccination – og ikke alle ved, at de er en del af det gratis program. Influenzavaccination ses som mindre vigtigt end kighostevaccination, som mange kender og vil tage imod. Ønsker de gravide viden om influenzavaccination skal de i høj grad selv opsøge dette og spørge ind til vaccination hos lægen. Kun få af de gravide bliver opfordret til at tage vaccinen af deres egen læge og stort set ingen af deres jordemoder – som mange tværtimod oplever anbefaler ikke at tage den.

*"Jeg har selv læst om det, så jeg vidste, det var et tilbud, men hverken min læge eller jordemoder har nævnt det specifikt."* – Gravid

Den mest kendte grund til at man vaccinerer gravide er, at immunforsvaret er svækket under graviditeten. Det er kun cirka halvdelen af de gravide, som ved eller har overvejet, at man giver immunitet imod influenza videre til barnet igennem blodet, også efter det er født – selvom dette opleves som det stærkeste argument for at få vaccinen.

*"Når jeg hører, at det også hjælper barnet i de første måneder, så tænker jeg, at det er smart. Det kunne nok overbevise mig om at få det."* – Gravid

De gravide er kun i lille grad bekymrede for bivirkninger ved vaccinen, eller at det kan påvirke barnet negativt, at de bliver vaccineret.

*"I forhold til at have et barn i maven ville jeg nok tænke lidt over bivirkninger, men jeg har egentlig ret stor tillid til, at vi lever i et land, hvor ting er gennemtestet inden det kommer ud på markedet."* – Gravid

## 6.6. Potentielle nye målgrupper

### 6.6.1. Børn nul til seks år

#### Overordnet holdning til vaccine

Langt størstedelen af forældrene til børn på nul til seks år er kritiske over for at vaccinere deres børn mod influenza. Dette er til trods for, at alle de forældre, som har deltaget i undersøgelsen, følger og støtter MFR-programmet, og langt de fleste også er positive over for andre vacciner til deres barn som fx HPV-vaccinen. De fleste forældre har den grundlæggende holdning, at hvis en sygdom ikke er livstruende eller kan medføre kroniske mén, er det ikke nødvendigt at vaccinere for den, særligt hos børn. Og det er netop deres umiddelbare vurdering af influenza, at den ikke har disse risici.

*"I og med det ikke påvirker dem senere eller er livstruende, at de er syge med influenza, synes jeg måske ikke, der er grund til det." – Forælder*

#### Grunde til ikke at vaccinere

Overordnet set er forældrene enige om, at de på nuværende tidspunkt ikke har nok viden om, hvilke konsekvenser det kan have for deres børn at få influenza, og hvilke bevæggrunde det offentlige, herunder Sundhedsstyrelsen, ville have for at vaccinere børn mod influenza. Dette er naturligt nok, da denne målgruppe på nuværende tidspunkt ikke har været en del af influenzavaccinationsprogrammet – men forældrene understreger, at hvis det bliver en officiel anbefaling, har de brug for omfattende information fra Sundhedsstyrelsen med argumenterne for hvorfor.

*"De skal komme med noget mere information, før jeg nogensinde ville overveje det her. Jeg vil vide, hvad det gør og hvorfor jeg skal gøre det. Nogle tal fra Sundhedsstyrelsen." – Forælder*

Som det står i dag, er den generelle holdning, at man ikke tager skade af at være syg med influenza, og at det er en del af det at være barn at være syg. Nogle forældre mener også, at det er bedre for kroppen at blive syg og opbygge immunitet "naturligt", hvilket de mener også styrker immunforsvaret på den lange bane.

*"Det er det der med, at man kan blive udsat for noget, der ikke er nødvendigt. Jeg er også af den overbevisning om, at hvis de er syge som små, så styrker det immunforsvaret." – Forælder*

*"Jeg tror også, at kroppen danner noget immunitet automatisk, når de er syge. Jeg forestiller mig, det er naturligt, at de bliver syge, så det synes jeg ikke, man skal pille ved." – Forælder*

Derudover føler forældrene, at der er i det moderne samfund er et pres på mennesker, og i særdeleshed forældre, på at være så effektive som muligt og arbejde så meget som muligt – og ikke at lægge sig syge. Dette er et pres, som de er meget imod, da de netop



mener, at sygdom og sygedage – både blandt dem selv og deres børn – burde være en accepteret konsekvens af at være menneske og at have familie samtidig med, at man er en del af arbejdsmarkedet.

*"Jeg er vokset op med, at alt det der hørte med til at være barn. En uge i sengen, det klarer vi jo nok. Man skal vel ikke vaccineres, bare fordi det er besværligt at være syg. Det er jo en del af livet, og vi kan ikke være 100% effektive altid."* – Forælder

Endeligt nævner nogle forældre mere praktiske grunde til ikke at ville vaccinere deres børn. Fx at det tager tid og er besværligt først at skulle at bestille tid og herefter at få børnene op til lægen. Og at det kan være ubehageligt eller traumatisk for børnene at blive stukket unødvendigt mange gange, hvilket kan skabe lægefrygt. Og dette især i lyset af den generelle tvivl om, om vaccinen virker det pågældende år.

*"Det er lidt besværligt. Man skal bestille en tid, og så er der nålen. Det kunne også bare skabe endnu mere lægefrygt."* – Forælder

#### Grunde til at vaccinere

Nogle forældre har børn, som de selv vurderer, er "sårbare", dvs. ikke har kroniske sygdomme, men som ofte ligger syge i kortere perioder med forskellige midlertidige sygdomme. I disse tilfælde er der større sandsynlighed for, at forældrene overvejer at tage imod et tilbud om gratis influenzavaccine.

Enkelte forældre synes, at det er praktisk at slippe for unødvendige sygedage – både for barnets og forældrenes skyld – og synes derfor, at en vaccine mod influenza lyder fornuftigt.

*"Jeg ville lige sætte mig ind i det, men umiddelbart ville jeg da tage imod det – hvis vi kan slippe for syge børn, så vil man da altid gøre det."* – Forælder

Derudover er der enkelte forældre, som synes, at flokimmunitet er et godt argument – det er særligt dem, som selv har svage eller kronisk syge forældre eller bedsteforældre, som de ønsker at beskytte. Men alt i alt er flokimmunitet ikke et overbevisende argument. Forældrene kan ikke se, hvorfor deres børn skulle vaccineres for at beskytte andre og mener, at de primære grunde burde være, at det kom barnet selv til gode.

#### Næsespray ift. injektion

Nogle forældre ville foretrække en vaccine i næsesprayform frem for en injektion – da de på den måde undgår nål og stik, som kan være en ubehagelig oplevelse for barnet. Men andre forældre mener, at næsespray vil være værre end en injektion, fordi deres barn vil opleve det som mere ubehageligt at få noget i næsen, og fordi det vil være sværere at holde barnet stille under vaccination med næsespray end ved injektion. Nogle forældre udviser derudover bekymring over, om en næsespray er lige så effektivt som en injektion.



Enten fordi, der er en større risiko for, at dosen ryger ved siden af, hvis barnet fx er uroligt, eller fordi en næsespray ikke "føles" lige så rigtigt som en injektion, når det kommer til en vaccine.

*"Umiddelbart tænker jeg næsespray ville være rarest og uden stik. Det er jo ikke så rart. Jeg ville vælge næsesprayen, men hvis jeg kun kunne få stikket ville jeg tage det."* – Forælder

*"Jeg tror virkelig min 4-årige ville flippe ud ved at få noget op i næsen."*  
– Forælder

*"Det virker usikkert med næsespray. Jeg tænker, det kan jo ikke være det samme. Jeg er usikker på, hvor meget man optager gennem næsemembranen."* – Forælder

Der ses samme tendens hos lægerne, hvor nogle ser en næsespray som en fordel mens andre som noget, der kan gøre det mere besværligt, igen hvis børnene fx er urolige.

#### Input fra sundhedspersonale

Ud over forældrene til børnene er det interviewede sundhedspersonale også blevet spurgt ind til deres holdninger til at tilføje børn i alderen nul til seks år til influenzavaccinationsprogrammet.

Sundhedspersonalet har et ambivalent forhold til, hvorvidt de synes, at dette er en god idé. De fleste har den holdning, at de danske vaccinationsprogrammer udelukkende bør være for livstruende eller meget alvorlige sygdomme – så hvis influenzavaccinationsprogrammet skal inkludere børn, skal der være evidens for, at det også redder liv.

*"I det danske vaccinationsprogram har man holdt fast ved, at det skal være alvorlig sygdom. Her tænker jeg egentlig – det er måske meget fornuftigt at holde fast i, at man vaccinerer ikke, fordi forældrene ikke kan komme på arbejde. Det er problematisk, at man vaccinerer for noget til børn, som ikke er farligt."* – Læge

Den flokimmunitet, der skabes for de svage i børnenes omgangskreds, anerkendes som et argument. Men der er skepsis over, om vaccinationsdækningen vil blive høj nok til at gøre en forskel – og alt i alt mener sundhedspersonalet, at fokus bør være på at få de svage selv vaccineret.

*"Jeg tror det er rigtigt, at det er bedre at vaccinere børn end de ældre, hvis man vil holde spredningen nede. Men det er en vanskelig kommunikationsopgave at sige, det er ikke for dit barns skyld, det er for samfundets skyld."* – Læge

*"Hvis det er på grund af flokimmunitet man vil vaccinere børnene, så må de svage selv blive vaccineret."* – Læge

Nogle er bekymrede over, at vaccinationsdækningen til det generelle vaccinationsprogram kan risikere at falde, hvis man indfører yderligere vacciner. De frygter, at nogle forældre, højst sandsynligt dem med færre ressourcer, vil risikere at glemme aftalerne til de "vigtigere" vacciner i mængden af vacciner, man skal huske på i en travl hverdag.

*"Det må være vigtigere, at børnene bliver vaccineret til de vigtigere vaccinationer, end at man giver dem til influenza. Men selvfølgelig, hvis småbørnsforældre har overskuddet til det, er det fint, men det må ikke blive på bekostning af det, som er mere alvorligt."* – Sygeplejerske

### 6.6.2. Sundhedspersonale

#### Opsøgende arbejde i vaccinationsprogram

Der er generel opbakning blandt sundhedspersonalet om, at det nuværende vaccinationsprogram til ældre, personer med kronisk sygdom og gravide er en god idé.

Der er dog meget forskel på, hvor opsøgende sundhedspersonalet er i forhold til at få deres patienter eller beboere vaccineret. En enkelt læge sender sms'er ud til ældre og personer med kronisk sygdom, men generelt er holdningen, at patienterne og beboerne skal komme til dem og spørge. Særligt SOSU-assistenten og sygeplejerskerne er tilbageholdende med at anbefale eller opfordre til vaccinen, og mange i denne gruppe mener, at det er lægens opgave – og henviser derfor deres beboere eller patienter til egen læge, hvis de bliver spurgt om deres holdning.

#### Nuværende praksis på den sundhedsfaglige arbejdsplads

Langt størstedelen af medarbejderne på hospitaler, kommunale arbejdspladser og plejehjem får allerede i dag tilbudt gratis influenzavaccination via deres arbejdsplads. Tilbuddet bliver kommunikeret via opslag på arbejdspladsen både fysisk og via mail og evt. ved en opfordring fra lederen til et fælles møde.

I privat praksis er tilbuddet om gratis influenzavaccination mere håndholdt – lægerne og det øvrige personale må gerne få vaccinen gratis, hvis de vil, men der er ikke en systemiseret praksis for tilbuddet, og medarbejderne skal selv være opsøgende og spørge ind til det.

Størstedelen af sundhedspersonalet tager i dag ikke imod vaccinen af samme årsager som de andre befolkningsgrupper: de er sunde og raske, og/eller de får aldrig influenza. Og hvis de endelig skulle få influenza, ser de det ikke som et stort problem at blive hjemme og tage et par dage i sengen.

*"Jeg er sund og rask, og måske lidt gammeldags – det er meget godt med et gammeldags immunforsvar, så jeg synes ikke man behøver at vaccinere mod noget, der ikke er livsfarligt." – Læge*

*"Jeg er aldrig blevet vaccineret, og det vil jeg heller ikke nu – så nemt er det. Jeg vil ikke udsætte min krop for at få en vaccine som måske gør, at jeg bliver mere syg af det, fordi det er så sjældent, jeg får det. Jeg kunne ikke drømme om at blive vaccineret." – SOSU-assistent*

*"Altså – man bliver jo bare hjemme, hvis man har influenza. Så får man noget immunitet der rækker længere end en influenzavaccine." – Sygeplejerske*

Det sundhedspersonale, der tager imod vaccinationen i dag, gør det for deres egen skyld og af praktiske årsager – simpelthen for at de så slipper for at få influenza og ligge syge hjemme.

*"Det er vel lidt convenience. Der er jo den der holdning, arbejdsgiveren skal bare betale. Men for mit vedkommende, jeg gider altså ikke være rigtig influenzasyg." – Læge*

### **Vaccinationsprogram til sundhedspersonale**

Overordnet set synes sundhedspersonalet, at det er i orden at inkludere dem som faggruppe i vaccinationsprogrammet. Det er dog ekstremt vigtigt, at det er tydeligt, at det er et frivilligt tilbud – det må under ingen omstændigheder minde om tvang.

Hvis de skal inkluderes i programmet, bør det – som de fleste allerede har tilbuddet om i dag – være nemt at deltage og foregå på deres arbejdsplads, fx på faste vaccinationsdage.

Argumentet om flokimmunitet er ikke noget, sundhedspersonalet i stor grad har overvejet eller vægter i forvejen. De fleste tænker på deres eget helbred først og mener, at det primært bør være for deres egen skyld, at de skal tage vaccinen. Men mange, særligt dem, der er i kontakt med ældre, synes det er et godt argument, som kunne påvirke deres indstilling til at tage imod influenzavaccinen. Nogle er dog skeptiske over for, om vaccinationsdækningen blandt sundhedspersonalet vil være høj nok til reelt at styrke flokimmuniteten hos de ældre – og understreger igen, at fokus bør være på at få de svage selv vaccineret.

*"Jeg tror ikke, der er nogen, der tænker på flokimmunitet. Så flinke er vi heller ikke. Der synes jeg nok, man skal vægte sit eget helbred. Og hvis man tror, at det er bedre at få influenza, så må det være det, der tæller." – Læge*

*"Flokimmunitet – det er faktisk et meget godt argument. Det er egentlig ikke et, jeg overhovedet har tænkt over selv – jeg har aldrig hørt det før. Det kunne måske være med til at overtale en til at gøre det." – Læge*

*"Hvis jeg var på en afdeling, hvor patienterne var meget sårbare, kan det måske være, jeg ville få det." – Sygeplejerske*

### Betydning af en anbefaling fra Sundhedsstyrelsen

Det er forskelligt alt efter faggruppe, hvorvidt en officiel anbefaling fra Sundhedsstyrelsen vil have betydning for deres valg om at tage imod en gratis influenzavaccine.

Lægerne er de mest skeptiske over for Sundhedsstyrelsens anbefalinger. De lytter mest til sig selv eller deres interesseorganisationer, og flere nævner, at de anser Sundhedsstyrelsens udmeldinger for i højere grad eller i lige så høj grad at være politiske som fagligt funderede.

*"En anbefaling fra Sundhedsstyrelsen vil ikke gøre den store forskel. Jeg tror, at vi som læger lytter mest til os selv." – Læge*

*"Hvis jeg skal være ærlig, tror jeg ikke, de fleste læger har meget høje tanker om Sundhedsstyrelsen. Det er primært en politisk organisation. Man beslutter noget politisk, og så opfinder de nogle faglige argumenter. Men hvis det var selskaber som Infektionsmedicinsk Selskab eller Lungemedicinsk Selskab, der meldte det ud, tror jeg, fagpersonalet ville have mere respekt for det." – Læge*

Sygeplejerskerne og SOSU-assistenterne er mere åbne over for anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen og ville i højere grad lytte til en sådan, ligesom de i højere grad ville lytte til anbefalinger fra deres ledelse.

*"Jeg kunne godt forestille mig, at der ville være en del af mine kolleger, der ville tage det. Også hvis man havde den vinkel, at man er sammen med flere ældre borgere, og Sundhedsstyrelsen anbefalede det. Og hvis der stod en leder der talte for det. Specielt hvis man kom ud på arbejdspladsen og gjorde det på nogle faste tidspunkter." – SOSU-assistent*

### 6.7. Opsamling på konklusioner

Alt i alt er de nuværende målgrupper, som i dag er en del af influenzavaccinationsprogrammet, glade for tilbuddet. De kender til de overordnede fakta om influenza og influenzavaccinen men har ikke en dybdegående viden, og der er forskellige meninger om, hvor effektiv vaccinen er. De modtager løbende information om influenzavaccination igennem medierne og opsøger selv viden hos lægen. De har tillid til Sundhedsstyrelsens anbefalinger på området men ønsker også selv at fremskaffe deres egen viden.

Kendskabet og tilslutningen er størst blandt de ældre, som også bredt set på tværs af respondenterne vurderes til at være den vigtigste målgruppe, hvor der kan reddes flest liv. Personerne med kroniske sygdomme kender også til det gratis tilbud, og mange ser gode grunde til at tage imod det, men her adskiller de svært overvægtige sig fra de øvrige personer med kroniske sygdomme ved i mindre grad at kende til tilbuddet og mene, at de burde være i målgruppen af syge. Der er stor forskel på de gravides kendskab til tilbuddet og viden om argumenterne for at blive vaccineret, og mange af de gravide oplever, at de selv skal være opsøgende for at få information.

De potentielle nye målgrupper består af børn mellem nul og seks år og sundhedspersonale. Forældrene til børnene er generelt meget skeptiske over for idéen om at vaccinere deres børn imod noget, de ikke ser som en livstruende sygdom. Hvis de skal overbevises om at gøre dette, kræver det grundig information om argumenterne fra Sundhedsstyrelsen.

Sundhedspersonalet er umiddelbart positive over for at blive inkluderet i vaccinationsprogrammet, og de fleste får allerede i dag tilbuddet igennem deres arbejdsplads. Det er dog langt fra alle, der ønsker at tage imod det, da de ikke selv vurderer, at de har et behov for at blive vaccineret. Det er fælles for de to grupper, at selvom det er et fint argument, at man ved vaccination af børn og sundhedspersonale kan skabe flokkimmunitet over for svage familiemedlemmer eller patienter, bør det primært være for den vaccineredes egen skyld, at man bliver vaccineret.

På tværs af alle målgrupper er der enighed om, at et differentieret vaccinationsprogram kun vil være en positiv ting, såvidt der er evidens for, at det skaber større effekt. Sundhedspersonalet i privat praksis har dog en bekymring for, at flere forskellige vacciner vil gøre det sværere at estimere, hvor mange vacciner der skal købes ind i de enkelte år.

## 7. Etik

I det følgende kapitel diskuteres en række af de etiske problemstillinger, der skal overvejes i forbindelse med et eventuelt udvidet og differentieret influenzavaccinationsprogram.

Ved indførelsen eller udvidelsen af et vaccinationsprogram skal en række faktorer indgå i de etiske overvejelser, herunder alvorligheden af sygdommen, risici, bekymringer hos de enkelte og beskyttelse af befolkningen.

Alvorligheden af sygdommen skal vejes op imod, om denne retfærdiggør risikoen for eventuelle bi- og skadesvirkninger. Dette er særligt vigtigt i forbindelse med influenza, hvor vurderingen af en mulig udvidelse af influenzavaccinationsprogrammet inkluderer vaccination af raske børn i alderen nul til seks år. De etiske overvejelser omkring vaccination af børn er specielt følsomme, da forældrene tager stilling på vegne af deres børn. De påtager sig dermed ansvaret for at træffe den rigtige beslutning og de bekymringer, der følger med den forpligtelse.

Alvorlighetskriteriet vejer generelt tungt, og specielt hos børn, når nye tiltag skal vurderes og Sundhedsstyrelsen anbefaler generelt ikke vaccination mod en sygdom blot fordi en vaccine er tilgængelig eller af samfundsøkonomiske hensyn.

Influenza kan være en alvorlig sygdom, især hos ældre, og der er i gennemsnit 1.000 til 2.000 dødsfald årligt i Danmark som følge af komplikationer til sygdommen. Mange mennesker rammes hvert år af sæsoninfluenzaen, og i nogle sæsoner opstår egentlige influenzaepidemier, hvor op til hver femte person (ca. 20 % af befolkningen) smittes med influenza (ref: SST Etik 2019. 35149).

I de følgende afsnit gennemgås de etiske overvejelser, der relaterer sig til en evt. udvidelse og differentiering af influenzavaccinationsprogrammet, herunder:

- Skadevirkninger
- Solidarisk vaccination
- Ulighed i sundhed

### 7.1. Skadevirkninger

Når der ses på sundhed i et etisk perspektiv skal både individets velfærd og befolkningens sundhed tages i betragtning. Det skal derfor overvejes nøje, om en intervention kan risikere at tilføje skadevirkninger hos den enkelte fx uacceptable bivirkninger, sygeliggørelse eller bekymring hos den enkelte, eller for samfundet som helhed fx svigtende tillid til sundhedsmyndighederne og dermed manglende opbakning til det eksisterende vaccinationsprogram.

I forbindelse med udvælgelsen af målgrupper for influenzavaccination og hvis vaccinerne differentieres mellem grupperne, er der en risiko for at stigmatisere og sygeliggøre borgere, der føler sig sunde og raske. Fx ældre eller personer med kroniske sygdomme, der ikke er plaget af sygdom, kan føle ubehag ved at blive sat i bås med dem de måske opfatter som mere svagelige end dem selv. Sygeliggørelse kan føre til nedsat livskvalitet hos borgeren eller manglende tillid til vaccinationsprogrammet, som kan skade befolkningens sundhed. Udvælgelse af målgrupper risikerer også at føre til en generel bekymring hos den samme målgruppe om, om de nu også er så raske som de går og tror.

Hvis flere personer i samme situation som en selv og som man identificerer sig med lader sig vaccinere – det kan være ældre, personer med samme kroniske sygdom eller de andre forældre – er man måske mere tilbøjelig til at anse det som normen og det kan medvirke til en normalisering af deltagelse i vaccinationsprogrammet, som kan betyde at fokus ændres fra risiko til forebyggelse. En normalisering kan medvirke til at stigmatiseringen og sygeliggørelsen af de udvalgte målgrupper potentielt mindskes. Denne tilgang kan være en brugbar pointe i fremtidige målrettede informationsindsatser for på den måde at opretholde en etisk balance og aktivt afhjælpe nogle af de nævnte skadevirkninger. Her skal det dog overvejes, om der sker en skyldspålæggelse hos individer, der fravælger vaccinen.

Eventuelle bivirkninger kan for den enkelte virke afskrækkende, især hvis der er tvivl i befolkningen om effekten af vaccinen. Dette gælder i særlig grad, hvis vaccinationsprogrammet udvides til at omfatte børn, der er raske og i udgangspunktet har en lav risiko for alvorlig influenzasygdom. Selvom påvirkningen af den enkelte ikke skal misagtes i et etisk perspektiv, så bunder noget af denne bekymring i manglende oplysning og viden om vaccinsens sikkerhed. Der rapporteres meget sjældent om alvorlige bivirkninger ved influenzavaccinen (ref. Heikkinen 2004), og på trods af en eventuel manglende dækning og effekt af vaccinen i nogle sæsoner skønnes det, at vaccinen forebygger op mod halvdelen af alle influenzaindlæggelser samt reducerer komplikationer under sygdom (ref. Kostova 2013, Ferdinands 2019, Nichols 2018, Rondy 2017, Christiansen 2019). Derudover undervurderes alvorligheden af influenza ofte, da den forveksles med almindelig forkølelse. Ved at sikre en bedre information til borgerne kan den etiske uligevægt mellem bekymringer og oplevet effekt reduceres.

#### 7.1.1. Differentieret vaccinationsprogram

Ved at differentiere tilbuddet om influenzavaccination således, at nogle målgrupper tilbydes en anden vaccine end andre risikerer det, at der opstår en bekymring hos borgeren om, om man får den rette vaccine – både generelt, men især hvis borgeren tilhører to målgrupper, fx hvis de både har en kronisk sygdom og er fyldt 65 år. Her lægges ansvaret for at vælge den rigtige vaccine så over på lægen og kan derfor også tilføje en bekymring til lægens hverdag. Der kan også være øget risiko for utilsigtede hændelser, hvor der gives en vaccine tiltænkt en anden målgruppe. Disse bekymringer skal vejes op mod, om det er etisk forsvarligt ikke at differentiere vaccinerne, hvis der kan opnås en bedre beskyttelse af de enkelte målgrupper.



For en offentlig myndighed er der større etiske overvejelser ved at indføre et nyt initiativ, som nye målgrupper og et differentieret vaccineprogram, end ved at undlade at ændre på de nuværende, testede procedurer (ref. SST Etik 2009). Det skyldes at offentlige myndigheder har en særlig rolle, idet en intervention ofte kræver en bedre bevisbyrde end en undladelse. Dermed kan man argumentere for, at evidensen for fordelene ved et differentieret program skal være betydelige for, at det er etisk forsvarligt at anbefale forskellige vacciner til forskellige målgrupper. En relevant diskussion her er sandsynligheden for negative og positive konsekvenser, og hvordan disse spiller ind på de etiske overvejelser omkring et differentieret program. Her skal både de positive effekter for den enkelte og samfundet – bl.a. beskyttelse mod sygdom og flokimmunitet – sættes over for fx bekymringer, bivirkninger og øget sygefravær. En vurdering af vigtigheden af hver konsekvens vil spille ind på hvor stærk evidensen forventes at være. Dvs. en svagere evidens kan accepteres hvis fordelene vurderes til langt at overstige ulemperne og omvendt. Hvis denne tilgang vælges, ligger ansvaret hos Sundhedsstyrelsen og dennes anbefalinger. Evidensen skal derfor, som altid, være grundigt vurderet således at befolkningens tiltro til sundhedsmyndighedernes anbefalinger fortsat kan være høj.

## 7.2. Solidarisk vaccination og social ulighed

Et argument for at udvide influenzavaccinationsprogrammet til også at inkludere raske børn og sundhedspersonale er at flokimmuniteten i befolkningen øges, hvilket medvirker til at beskytte immunsupprimerede og ældre borgere, der enten ofte har meget kontakt med sundhedsvæsenet eller børn. Men den etiske situation er mere kompleks end som så, da det omhandler vaccination af raske individer for at beskytte de udsatte i andet led. Der er en ulighed i denne udvidelse af programmet, da de forventede fordele hovedsageligt vil tilkomme bl.a. ældre i form af nedsat risiko for smitte, mens risikoen for bivirkninger ligger hos alle vaccinerede, også de raske børn og sundhedspersonale. En risiko hos raske individer vejer tungt i de etiske overvejelser, og derfor er sikkerheden af vaccinen særlig vigtig. Et argument for udvidelsen af vaccinationsprogrammet er dog, at de raske vaccinerede også får fordele, da de beskyttes mod influenza, som især kan give et alvorligt forløb hos små børn. Selv i tilfælde hvor influenza ikke medfører alvorlig sygdom hos den enkelte, vil vaccinen alligevel beskytte mod øget sygdomsbyrde. Der er også tidligere indført vaccinationer i børnevaccinationsprogrammet, hvor hensigten til dels var beskyttelse af andre målgrupper, fx pneumokokvaccinen som har medført et fald i tilfælde af invasiv pneumokoksygdom hos både børn og ældre ( ref. SSI Invasiv pneu. 35151).

En ren nytteetisk tilgang, hvor de raske vaccinerede gør en god gerning for det fælles bedste, er altså ikke tilstrækkelig nuanceret. Man bør også se problemstillingen fra et pligtetisk perspektiv, hvor selve det at blive vaccineret skal være gavnligt for den enkelte. Dette taler også ind i forebyggelsesparadokset: at en effekt der er synligt gavnlig på befolkningsplan ikke nødvendigvis er det for det enkelte individ. I tilfældet her kan en rask vaccineret måske ikke se en fordel, hvis de ikke møder influenzaramte i deres hverdag, men den nedsatte smittespredning vil hjælpe befolkningen som helhed. Forebyggelsesparadokset kan gøre det svært at motivere folk til at deltage i vaccinationsprogrammet,



især småbørnsforældre, der ikke vil udsætte deres børn for eventuelle bivirkninger uden, at der er en klar fordel i sigte. Det tunge pligtetiske argument for at lade sig vaccinere er dog stadig gældende – at den vaccinerede også undgår at blive ramt af influenza. Dog har nogle forældre i målgruppeanalysen kommenteret, at det kan føles som et pres for at øget samfundseffektivitet. Og både forældre og sundhedspersonale har nævnt, at vaccinationen af børn skal understøttes af stærk evidens for, at vaccinen kan redde liv. Det er værd at overveje, om man kan risikere, at der kommer en modreaktion på dette følte pres fra samfundet, der vil gøre at tilslutningen til et evt. tilbud om influenzavaccination til børn ikke vil blive så høj som i andre målgrupper.

Når der diskuteres solidarisk vaccination, er det vigtigt at overveje paternalisme over for autonomi – dvs. handlinger der udføres uden den påvirkedes direkte accept versus individets ret til selvbestemmelse. Paternalisme er generelt ikke accepteret i behandling men bruges gerne i forebyggelse. I forbindelse med influenzavaccinationsprogrammet er dette særligt tydeligt i den etiske diskussion omkring vaccination af sundhedspersonalet. Medarbejdere i sundhedssystemet kan føle et pres til at lade sig vaccinere, da der kan være en holdning blandt kollegaer, patienter og patienters pårørende om, at beskyttelsen af de svage går frem for medarbejderens selvbestemmelse. Et vaccinationstilbud skal baseres på frivillighed og skal inkludere oplysning, således at målgrupperne så vidt muligt kan træffe et oplyst valg. Dermed kan tilslutningen øges uden, at det går ud over de sundhedsprofessionelles selvbestemmelse. Et nationalt program kan måske øge tilslutningen tilstrækkeligt til at beskytte både borgere, der er i kontakt med sundhedssystemet og de medarbejdere der ikke ønsker at blive vaccineret – og dermed bibeholde en etisk korrekt balance mellem det fælles bedste og den enkeltes autonomi. En rundspørge i regionerne foretaget af Sundhedsstyrelsen indikerer, at der er stor opbakning fra lederne på landets hospitaler til kampagner og vaccination i arbejdstiden, og også at antallet af deltagere stiger år for år når disse initiativer igangsættes. Målgruppeanalysen i denne MTV klarlægger også en generel opbakning fra de sundhedsprofessionelle selv til at indgå i vaccinationsprogrammet.

Yderligere er et argument for et udvidet vaccinationsprogram og dermed en øget flokimmunitet, at dette potentielt kan mindske en social ulighed i hvem der rammes af influenza. Borgere der fx ikke har overskud til at opsøge læge enten på vegne af sig selv eller deres børn, ikke har råd til at betale for vaccinationen, hvis de ikke er i en målgruppe, der kan få gratis vaccination eller responderer dårligt, vil være bedre beskyttet hvis andelen af influenzavaccinerede i landet er høj.

Ulighed i brugen af ressourcer er også værd at overveje. Et udvidet program vil optage ressourcer i systemet, der dermed ikke kan bruges andre steder. Her kan det diskuteres om andre forebyggelsesmetoder er mere effektive, såsom adfærdstiltag i forhold til hygiejne og smitteforebyggelse. Men med til de overvejelser hører også, at vaccinen er sikker, effektiv og kun kræver et aktivt valg en enkel gang, modsat fx god håndhygiejne. En vaccination er også en hurtigt overstået konsultation, der beskytter i op til et år (ref. SSI vac. Infienza. 35092), uden at borgeren behøver gøre mere.

### 7.3. Opsamling

Vaccination af raske individer, og især børn, stiller særligt høje krav til sikkerheden ved vaccinen. Men alvorligheden af influenza undervurderes ofte.

Vaccinationen af børn mellem nul til seks år samt sundhedspersonale vil øge flokimmuniteten og dermed beskytte befolkningen som helhed og kan bidrage til at mindske ulighed i sundhed. Men det er vigtigt at overveje paternalisme over for autonomi, nytteetik over for pligtetik samt ulighed i gavnlige og skadelige virkninger når raske individer vaccineres for det fælles bedste.

Eventuelle skadevirkninger i form af fx bekymringer kan eventuelt modvirkes ved en øget informationsindsats og en normalisering af deltagelse i vaccinationsprogrammet.

For en offentlig myndighed er der større etiske overvejelser ved at indføre et nyt initiativ, som nye målgrupper og et differentieret vaccineprogram, end ved at undlade at ændre på de nuværende, testede procedurer. Evidens skal derfor være tilsvarende overbevisende når procedurerne ændres. De positive og negative konsekvenser for både individet og samfundet skal opvejes.

Indførslen af et udvidet og differentieret vaccinationsprogram mod influenza risikerer at tage ressourcer fra andre områder i sundhedsvæsenet, og det skal derfor overvejes, om den opnåede reducerede sygelighed og dødelighed ved udvidelse af vaccinationsprogrammet er større end effekten ved i stedet at prioritere andre forebyggende indsatser.

## 8. Organisation

I dette kapitel beskrives de organisatoriske overvejelser omkring, hvordan man bedst muligt kan implementere de foreslåede ændringer til influenzavaccinationsprogrammet, skulle disse blive anbefalet. Der diskuteres med fokus på de nye målgrupper, da de organisatoriske rammer for de eksisterende målgrupper allerede er på plads.

### 8.1. Praktiske forhold

Influenzavaccination gives hvert år forud for influenzasæsonen, dvs. fra sent efterår og indtil efter årsskiftet. Antallet af vaccinerede i de nuværende målgrupper har længe ligget på ca. 550.000 om året men har siden 2014/15 sæsonen været støt stigende, og der blev registreret næsten 850.000 vaccinerede i 2018/19 sæsonen (ref. SSI overvågning 2017. 35160).

Ifølge bekendtgørelse om gratis influenzavaccination til visse målgrupper (ref.BEK 988), skal vaccinationen foretages af en læge med tilladelse til selvstændigt virke eller en anden person på dennes ansvar. Dermed kan andet sundhedspersonale, på fx apoteker eller vaccinationsklinikker, få delegation af en læge og efterfølgende ret til at vaccinere borgere.

I perioden før influenzasæsonen kan borgere i de nuværende målgrupper gå til egen læge eller andet autoriseret sundhedspersonale og bede om at blive vaccineret. Dette kræver, at borgerne er opsøgende og klar over, at de er berettiget til en gratis vaccination.

Inklusionen af de nye målgrupper kan bygges op omkring eksisterende vaccinationspraksis: børnevaccinationsprogrammet og vaccination af sundhedspersonalet på deres arbejdsplads. Det er vigtigt at bemærke, at den nuværende praksis for sundhedspersonalet er arrangeret af arbejdspladserne selv.

Det er lovpligtigt at indberette givne vacciner (ref. BEK 1615), og dette overvåges af Statens Serum Institut via Det Danske Vaccinationsregister. Tilslutningen til fx børnevaccinationsprogrammet er offentligt tilgængeligt via [www.ssi.dk](http://www.ssi.dk).

Formodede bivirkninger efter vaccination kan indberettes til Lægemiddelstyrelsen på [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk).

Ved en vurdering af omkostninger og effekter ved udvidelsen af influenzavaccinationsprogrammet bør både de praktiske og finansielle rammer overvejes. En udvidelse kan bl.a. resultere i følgende:

- Flere konsultationer hos de praktiserende læger og apotekerne, inkl. øget tidsforbrug til informering af især småbørnsforældre.
- Øget tidspres på sundhedsfaglige der skal vaccineres og vaccinere andre. Dette kan lede til nedprioritering af andre opgaver.
- Øget behov for information til både læger og risikogrupper hvis der indføres et differentieret vaccinationsprogram.
- Færre sygedage hos målgrupperne og deres kontakter.

### 8.1.1. Inklusion af influenzavaccination i børnevaccinationsprogrammet

Den danske børnevaccinationsprogram fastlægges af Sundhedsstyrelsen. Programmet anno 2019 beskytter mod 12 sygdomme, og der gives injektioner når barnet er 3-, 5-, 12 og 15 måneder samt 4- 5- og 12 år (Tabel 29). Vaccinationerne er frivillige og gives hos egen læge. Der er generelt stor tilslutning til programmet (ref. SST børnvac.Pjece 2019).

Tabel 29: Oversigt over det danske børnevaccination- og undersøgelsesprogram (ref. SST Børnvac 2018).

Alder	Vaccination mod	Børneundersøgelse
5 uger		✓
3 mdr.	Difteri, stivkrampe, kighoste, polio, <i>Haemophilus influenza type b</i> (Hib) infektioner + pneumokok- sygdom	
5 mdr.	Difteri, stivkrampe, kighoste, polio, <i>Haemophilus influenza type b</i> (Hib) infektioner + pneumokok- sygdom	✓
12 mdr.	Difteri, stivkrampe, kighoste, polio, <i>Haemophilus influenza type b</i> (Hib) infektioner + pneumokok- sygdom	✓
15 mdr.	MFR: mæslinger, fåresyge og røde hunde	
2 år		✓
3 år		✓
4 år	MFR: mæslinger, fåresyge og røde hunde	✓
5 år	Re-vaccination mod difteri, stivkrampe, kighoste og polio	✓
Piger 12 år	<i>Human papillomavirus</i> – HPV: livmoderhalskræft, analkræft og kønsvorter (2 gange)	

Ved inklusion af influenzavaccinen kan denne indgå i det frivillige program, hvor forældrene selv tager initiativ til at komme til lægen på det rette tidspunkt, fx ved børneundersøgelser. Med influenzavaccinationen er der ikke risiko for "spildte" vaccinationer, hvis den glemmes eller fravælges et år, som det er tilfældet med nogle af de andre booster-vacciner i programmet. Ved manglende tidsbestilling til vaccination kan forældrene modtage en påmindelse i e-boks og får dermed mulighed for at nå vaccinationen det pågældende år.

Influenzavaccination kræver et besøg hos lægen, på apoteket eller på en vaccinationsklinik hvert år, hvilket kan opfattes som en gene. Det bør overvejes hvorvidt inkluderingen

af influenzavaccinationen i børnevaccinationsprogrammet risikerer at udtrætte forældrene. Der er en risiko for, at den relativt hyppige påmindelse om lægebesøg ifm. influenzavaccination øger antallet af forældre, der glemmer eller fravælger vaccinationerne for de alvorlige sygdomme, der allerede er inkluderet i børnevaccinationsprogrammet. Derudover kan inkluderingen af en sygdom som influenza, der ikke anses som synderligt alvorlig blandt især småbørnsforældre, risikere at mindske troværdigheden til børnevaccinationsprogrammet og dermed resultere i en faldende deltagelse. Disse risici skal opvejes mod et eventuelt fald i svære influenzatilfælde, indlæggelser og komplikationer relateret til influenzasygdom.

Muligvis kan tilslutningen øges, hvis andre administrationsveje udnyttes. Dette kunne være sundhedsplejersker tilknyttet daginstitutioner og dagplejer, vaccinationsbusser eller vaccination i fx forsamlingshuse uden for forældrenes normale arbejdstider.

### 8.1.2. Vaccination af sundhedspersonale

Sundhedspersonale i målgruppen for influenzavaccination vil omfatte personale i den regionale, kommunale og private sektor. Det vil bl.a. omfatte praktiserende læger, sygeplejersker, SOSU-assistenten, fysioterapeuter m.v., der alle har tilopgave med pleje, omsorg og behandling af personer, der er i øget risiko for et alvorligt sygdomsforløb, hvis de bliver syge med influenza.

En rundspørge blandt regionerne foretaget af Sundhedsstyrelsen viser, at der allerede nu er mange sundhedsprofessionelle, der lader sig vaccinere. Som målgruppeanalysen også viser, vaccineres de sundhedsprofessionelle oftest på arbejdet. De ønsker, at denne praksis skal fortsætte, da det er nemt i en travl hverdag, og dette er vigtigt for deres deltagelse til influenzavaccinationsprogrammet. Sundhedsstyrelsens rundspørge viser også, at der er stor opbakning blandt ledelsen på landets hospitaler til at få vaccineret deres ansatte. Denne opbakning er essentiel for at sikre nem tilgang til vaccination i arbejdstiden og dermed øget opbakning til programmet. Et enkelt hospital nævner, at manglen på en utvetydig opbakning fra Sundhedsstyrelsen er en forhindring for tilslutningen hos dem.

Ved inkludering af sundhedspersonale i influenzavaccinationsprogrammet bør det overvejes, om ansvaret fortsat skal ligge hos arbejdspladsen, eller om dette med fordel kan flyttes ud til den enkeltes læge. Der kan blive brug for et veldefineret samarbejde mellem Sundhedsstyrelsen, kommunerne, regionerne og de private aktører, hvor arbejdsopgaverne, finansieringen m.m. er klare for alle aktører.

## 8.2. Information til målgrupperne

De udførte målgruppeanalyser giver os et indblik i borgernes grunde til at tilslutte sig eller fravælge influenzavaccinationen. Dette kan bruges i fremtidige informationskampagner, hvor man adresserer de specifikke bekymringer målgrupperne har.

Målgruppeanalyserne påviser flere tvivlspunkter hos modtagere af vaccinen og småbørnsforældre. Dermed kunne fremtidig formidling om programmet med fordel omhandle:

- Effektiviteten af vaccinen og hvorfor denne er bedre end ingen beskyttelse. Herunder også information til lægerne om hvordan denne snak kan tages med en patient.
- Alvorligheden af influenza.
- Hvorfor ældre og personer med kroniske sygdomme er i målgruppen, og at man ikke nødvendigvis skal være syg for at få gavn af vaccinen.
- Hvordan vaccination af gravide beskytter barnet.
- Hvordan vaccination øger flokimmuniteten og dermed kan bidrage til mindre smittespredning. Dette kunne være særligt målrettet sundhedspersonale, der sjældent synes at overveje dette aspekt.

Målgruppeanalyserne viser, at især forældre er kritiske over for influenzavaccination af børn. Der er i denne gruppe stor reservation overfor endnu en vaccine, og det kan være nødvendigt med en målrettet oplysningskampagne, hvor fordelene for barnet og familien tydeligt fremgår.

## 9. Projektorganisation

Arbejdsgruppen, der haft del i arbejdet og rådgivet Sundhedsstyrelsen i forbindelse med denne MTV, er som følger:

Repræsentant	Udpeget af
Thomas Benfield Professor, overlæge  Infektionsmedicinsk Afdeling Hvidovre Hospital	Dansk Selskab for Infektionsmedicin
Kristian Schønning Overlæge, dr.med.  Klinisk Mikrobiologisk Afdeling 445 Amager og Hvidovre Hospital	Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi
Rikke Bek Helmig Overlæge, ph.d.  Afdelingen for Kvindesygdomme og fødsler Aarhus Universitetshospital	Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi
Katja Majlund Harder Afdelingslæge, ph.d.  Børneonkologisk Afdeling BørneUngeKlinikken Rigshospitalet	Dansk Pædiatrisk Selskab
Rune Munck Aabenhus Praktiserende læge  Klinikken Finne, Riise og Aabenhus	Dansk Selskab for Almen Medicin

Tyra Grove Krause Afdelingschef, overlæge, PhD Infektionsepidemiologi og Forebyggelse	Statens Serum Institut
Palle Valentiner-Branth Afdelingslæge og sektionsleder Infektionsepidemiologi & Forebyggelse	Statens Serum Institut
Ramona Trebbien Seniorforsker Virus & Mikrobiologisk Specialdiagnostik	Statens Serum Institut
Heidi Koch Andreasen Akademisk medarbejder Lægemiddelsikkerhed & Medicinsk udstyr, Lægemiddelovervågning	Lægemiddelstyrelsen
Kirstine Moll Harboe Overlæge Medicinsk Evaluering og Biostatistik	Lægemiddelstyrelsen
Gitte Kronborg Overlæge Infektionsmedicinsk afdeling, Københavns universitet, Hvidovre Hospital. Sundhedsstyrelsens sagkyndig i infektions- medicin	Sundhedsstyrelsen

### 9.1. Sundhedsstyrelsens sekretariat og projektgruppe

Marlene Øhrberg Krag, centerchef, Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab

Bolette Søborg, overlæge, Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab

Birgitte Holm Petersen, informationsspecialist, Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab

Stine Ulendorf Jacobsen, specialkonsulent, Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab

Nanna Svejborg, fuldmægtig, Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab



Katrine Finderup Nielsen, fuldmægtig, Center for Evidens, Uddannelse og Beredskab

Vibe Cecilie Ballegaard, læge, fagkonsulent

Henriette Callesen, MSc, PhD, fagkonsulent

Annette de Thurah, lektor og klinisk specialist, metodekonsulent

## 9.2. Bidragsydere til kapitler

Kapitel 2 om influenzarelateret sygdomsbyrde i Danmark:

- Vibe Cecilie Ballegaard, læge, fagkonsulent

Kapitel 3 om tilgængelig influenzavacciner og deres brug i Danmark

- Gideon Ertner, læge
- Vibe Cecilie Ballegaard, læge, fagkonsulent

Kapitel 4 om effekt og sikkerhed ved influenzavaccination af udvalgte målgrupper

- Henriette Callesen, MSc, PhD, fagkonsulent

Kapitel 5 om økonomiske konsekvenser ved influenzavaccination af udvalgte målgrupper

- Mette Bøgelund, managing partner, Jens Olesen, Director og partner, og Peter Juul Egedesø, konsulent, Det økonomiske konsulenthus Incentive ApS

Kapitel 6 om målgruppeanalyse blandt målgrupper

- Caroline Petrovska, senior advisor, Kommunikationsbureauet Advice A/S

## Referenceliste

Se separat reference liste bilag 10

Høringsversion

**Sundhedsstyrelsen**  
Islands Brygge 67  
2300 København S

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

**Sundhed for alle** ♥ + ●