

## Målgrupper for influensavaksinasjon sesongen 2017/18

Hovedprinsippet for de norske vaksineanbefalingene er å oppnå beskyttelse mot alvorlig influensa for den som blir vaksinert. Indirekte beskyttelse (flokkbeskyttelse) kan være en tilleggsgevinst ved høy vaksinasjonsdekning lokalt. anbefalingene om vaksinasjon av helsepersonell, husstandskontakter til personer med nedsatt immunforsvar og svinerøkttere har som hovedformål å beskytte andre. Målgruppene er ikke endret siden sesongen 2016/2017.

### Anbefaling om influensavaksine for sesongen 2017/2018

Følgende personer har økt risiko for alvorlig sykdom og død ved influensasykdom (risikogrupper), og anbefales derfor influensavaksine:

- Alle fra og med fylte 65 år
- Beboere i omsorgsbolig og sykehjem
- Gravide etter 12. svangerskapsuke (2. og 3. trimester)  
Gravide i 1. trimester med annen tilleggsrisiko skal også få tilbud om vaksine
- Barn og voksne med:
  - diabetes mellitus, type 1 og 2
  - kronisk lungesykdom (inkludert astma)
  - kronisk hjerte-/karsykdom, spesielt personer med alvorlig hjertesvikt, lavt minuttvolum eller pulmonal hypertensjon
  - kronisk leversvikt
  - kronisk nyresvikt
  - kronisk nevrologisk sykdom eller skade, spesielt personer med nedsatt lungekapasitet
  - nedsatt immunforsvar
  - svært alvorlig fedme (KMI over 40)
  - annen alvorlig og/eller kronisk sykdom der influensa utgjør en alvorlig helserisiko, etter individuell vurdering av lege

I tillegg anbefales influensavaksine til følgende grupper, primært for å beskytte andre (indirekte beskyttelse):

- Helsepersonell som har pasientkontakt
- Husstandskontakter til personer med nedsatt immunforsvar
- Svinerøkttere og andre som har regelmessig kontakt med levende griser

Målgruppene i de norske vaksineanbefalingene baserer seg hovedsakelig på anbefalingene fra SAGE Working Group on influenza and immunization, World Health Organization (WHO) og European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (1-3). I tillegg er anbefalinger fra andre land og sentrale publikasjoner vedrørende målgrupper og sesonginfluensavaksine vurdert.

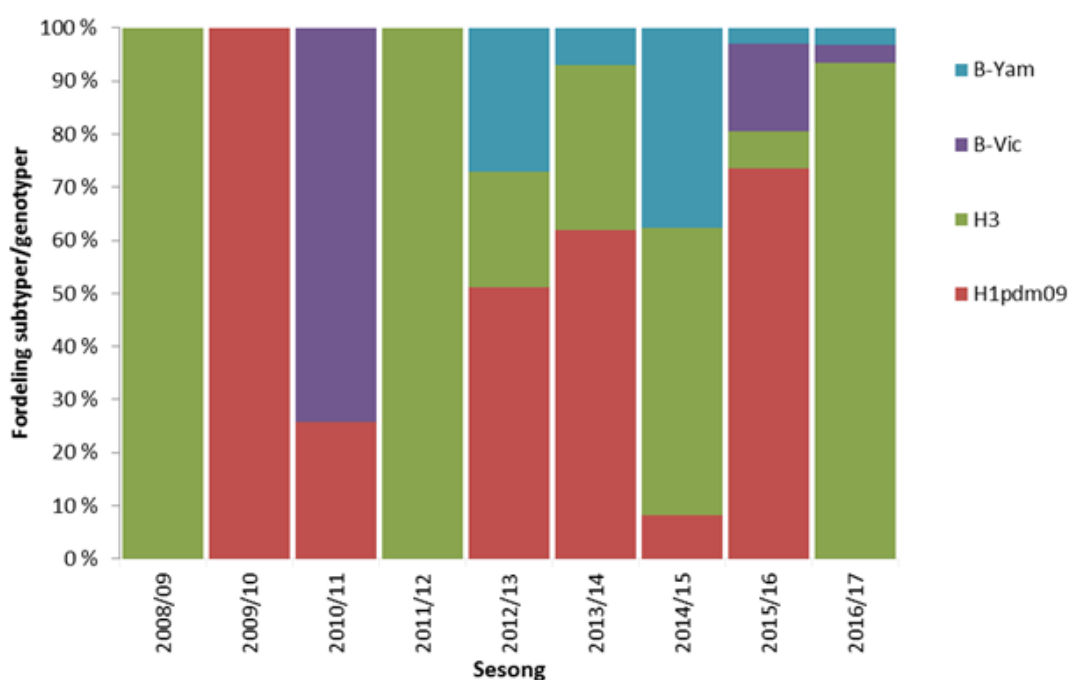
## Valg av vaksintype til barn i risikogruppene

Folkehelseinstituttet endret i september 2016 anbefalingen om valg av vaksintype for barn i alderen 2-8 år. Datagrunnlaget anses fortsatt som for variabelt til å anbefale levende, attenuert vaksine (LAIV) fremfor inaktivert injeksjonsvaksine. Vaksinene anses nå som like effektive. Valg av vaksine må vurderes av den enkelte lege i samråd med foresatte på individuelt grunnlag. For mer informasjon og begrunnelse for endringen, se [www.fhi.no](http://www.fhi.no).

[https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/influensa/notat\\_malgrupper-for-influensavaksinasjon-sesongen-2016\\_17\\_revidertsept.pdf](https://www.fhi.no/globalassets/dokumenterfiler/influensa/notat_malgrupper-for-influensavaksinasjon-sesongen-2016_17_revidertsept.pdf)

## Effekt av influensavaksine

Influensaviruset endrer seg fra år til år, og hvilke virustyper som dominerer varierer for hver sesong. Hos mennesker er det to typer som gir sykdom: Influensa A og Influensa B. Influensa A deles i subtyper; nå sirkulerer subtypene H1N1 og H3N2. For Influensa B er det to genotyper som sirkulerer: B/Yamagata og B/Victoria. Flere influensavirus kan sirkulere på samme tid, og det er sjelden at et virus som har dominert én sesong også dominerer sesongen etter (jfr figur 1). I sesongen 2016/2017 har A(H3N2) dominert i Norge.



Figur 1 Fordeling av sirkulerende virustyper i Norge siden 2008/09 sesongen. Kilde: virologisk overvåkingsdata, FHI

For å ta høyde for virusvariasjonen evaluerer WHO sammensetningen av influensavaksinen før hver sesong. Effekten av vaksinen varierer - selv når det er godt samsvar mellom vaksinen og sirkulerende virus. For å si noe enkelt om effekt av inaktiverede influensavaksiner oppgis ofte anslag på en «gjennomsnittlig vaksineeffekt», som de senere år har ligget rundt 60 % (jfr tabell 1).

## Hvordan måles vaksineeffekt?

**Utfall:** Gullstandarden for vaksineeffektstudier er beskyttelse mot laboratoriebekreftet influensa, påvist ved RT-PCR eller virusdyrkning. Andre laboratorietester (hurtigtester eller

serologisk påvisning av antistoffer) anses ikke som nøyaktige nok per i dag. Reduksjon i influensalignende sykdom (ILS) er et upresist mål for vaksineeffekt mot sesonginfluensa da symptomene kan skyldes andre infeksjonsagens, og man søker derfor å gå bort fra dette utfallsmålet. Pneumoni, sykehusinnleggelse og død (i kombinasjon med laboratoriebekreftet influensa) måles for å vurdere vaksinsens effekt mot alvorlige utfall.

**Studiedesign:** *Randomiserte kontrollerte studier* (RCT'er) er ansett som den beste metoden for å måle effekt av tiltak, herunder vaksiner. Metoden sikrer at studiedeltakere fordeles tilfeldig til vaksine eller placebo, slik at gruppene som sammenliknes i studiepopulasjonen er så like som mulig. RCT'er kan imidlertid være ressurskrevende og medføre etiske utfordringer i populasjoner der sesongvaksinasjon mot influensa allerede er anbefalt. Tilgjengelige data er derfor ofte fremskaffet i friske populasjoner. Data fra *observasjonsstudier* er derfor et viktig supplement. *Kohortstudier* kan etableres ut fra eksisterende registre (så som pasientregistre eller forsikringsdatabaser) eller ved egen rekruttering av deltakere. I en *prospektiv kohort* følges deltakerne over tid for å se om andelen som utvikler ILS varierer mellom vaksinerte og uvaksinerte, mens man i en *retrospektiv kohort* undersøker om andelen meldte sykdomstilfeller varierer mellom den vaksinerte og den uvaksinerte delen av kohorten. *Kasus-kontroll-studier* av typen *test-negativ design* (TND) er basert på laboratoriebekreftede utfall og brukes i økende grad for å vurdere influensavaksineeffekt - både ved enkeltstudier (også her i landet) og nasjonale overvåkingssystemer (UK, USA, Sverige). I TND-studier rekrutteres deltakere som oppsøker legehjelp på grunn av for eksempel ILS. De som tester positivt for influensa inkluderes som kasus, og de som tester negativt utgjør kontrollene. Deretter innhentes vaksinasjonsstatus i de to gruppene, hvorpå man sammenlikner forekomsten av influensa blant vaksinerte og uvaksinerte.

## Hva påvirker vaksineeffekt?

Vaksineeffekt avhenger av egenskaper ved viruset, ved vaksinen og ved de som vaksineres. Estimerer for effekten påvirkes videre av design og gjennomføring av vaksineeffektstudier. I det følgende ser vi nærmere på hvordan virustype, virussirkulasjon og graden av overensstemmelse mellom vaksinevirus og sirkulerende virus påvirker vaksineeffekten.

Som nevnt over evalueres vaksinen hvert år for å følge virusutviklingen. Vaksinen inneholder tre eller fire vaksinevirus; influensa A(H1N1), influensa A(H3N2) og én eller to genotyper influensa B. Hvor stor grad av overensstemmelse det er mellom vaksinevirus og sirkulerende virus omtales som vaksinematch. Jo bedre «match», jo bedre effekt kan man forvente. Match er altså et gradsspørsmål, selv om man for enkelhets skyld omtaler det som «match» eller «mismatch». At man gjerne kan se noen grad av beskyttelse selv i sesonger med «mismatch» (jfr tabell 2) kan henge sammen med dette. En annen kompliserende faktor er at det som regel sirkulerer flere typer virus i løpet av en sesong, og at match vurderes separat for hvert virus.

Tabell 2 presenterer også resultater fra en systematisk oversiktsartikkel som så på effektestimater fra TND-studier gjort i sesonger med varierende grad av virussirkulasjon. Darvishian et al. (2014) viste at vaksinen gir beskyttende effekt for både match og mismatch (om enn i varierende grad) i sesonger med sirkulerende virus, men at det ikke er mulig å påvise en beskyttende effekt på befolkningsnivå i sesonger med kun lokal, sporadisk eller ingen influensasirkulasjon. Vaksinen kan beskytte enkeltindividet i perioder med lite virussirkulasjon, men effekten vil ikke være målbar på befolkningsnivå på grunn av få sykdomstilfeller.

Vaksineeffekten kan også variere med hvilke influensavirus som sirkulerer. En ny studie av Belongia et al (2016; jfr tabell 2) fant at vaksineeffekten mot A(H1N1) og B er omtrent 50-70 %, mens effekten mot A(H3N2) har sunket i senere år og nå ligger rundt 30 %.

### Vaksineeffekt hos eldre

I sesonger der A(H3N2) dominerer (som i 2016/2017) rammes ofte den eldre delen av befolkningen, da dette viruset gir mer alvorlig sykdom og er forbundet med en høyere risiko for sykehusinnleggelse og død i de eldste aldersgruppene.

At A(H3N2) i seg selv utgjør en spesiell risiko for de eldste har ikke bare én forklaring. Det er indikasjoner på at man gjennom livsløpet vil mønstre en mer robust immunreaksjon mot virus beslektet med det første influensa A-viruset man møtte (4, 5). For dagens eldste, er dette A(H1N1), ikke A(H3N2). Siden A(H3N2) dukket opp hos mennesker i 1968 (Hong Kong-syken), har viruset gjennomgått stadige endringer, og endringene har skjedd hyppigere enn for de andre influensavirusene. Dette gjør viruset særlig i stand til å unngå bestående immunitet i befolkningen (6-8). Samtidig har personer som har gjennomlevd hele denne perioden allerede immunitet mot et stort antall A(H3N2)-varianter, og dette gjør det mer krevende å danne skreddersydd immunitet mot atter en ny variant (9).

Med alderen er det også slik at evnen til å danne stadig nye målrettede antistoffer svekkes. At eldre generelt responderer med en mindre målrettet immunreaksjon enn yngre individer, har betydning både i møtet med sirkulerende influensavirus og ved vaksinasjon (10-12). Selv om beskyttelse mot influensa er redusert hos eldre, vil vaksinasjon kunne gi noe beskyttelse mot mer alvorlige utfall, som forverring av grunnsykdom, pneumoni, sykehusinnleggelse og død (13-15).

### Oppsummering

Trivalente inaktiverte influensavaksiner har de senere år vist en effekt på 50-70 %. Effektivitetsvariasjonen har i hovedsak vært knyttet til virustype; effekten mot A(H1N1) og influensa B (begge genotyper) har vært vesentlig bedre enn effekten mot A(H3N2) i de senere år. Vaksinasjon kan beskytte mot sykdom eller mildne sykdomsforløpet og redusere sannsynligheten for alvorlige utfall og død, og er per i dag det beste forebyggende tiltaket mot influensa. For mer informasjon, se:

<https://www.fhi.no/sv/influensa/sesonginfluensa/radgivende-dok-influensavaksine/>

Tabell 1. Estimater for effekt (VE (95 % KI)) av inaktivert sesonginfluensavaksine mot laboratoriebekreftet influensa (Ved viruskultur eller RT-PCR) i nylige systematiske oversiktsartikler over randomiserte kontrollerte studier (RCT)						
Referanse	Populasjon	Generelt effektestimater	Effektestimater for sesonger med «match»		Effektestimater, sesonger med «mismatch»	
			Influensa, uspes.	- etter virustype	Influensa, uspes.	- etter virustype
Demicheli et al. 2014 (16)	Friske voksne, 16-65 år	N <sub>RCT</sub> = uklart VE 60 % (53-66 %)	N <sub>RCT</sub> = 12 VE 62 % (52-69 %)	-	N <sub>RCT</sub> = 7 VE 55 % (41-66 %)*	-
Tricco et al. 2013 (17)	Alle aldre	-	N <sub>RCT</sub> = 11 VE 65 % (58-72 %)	-	N <sub>RCT</sub> = 11 VE 56 % (43-66 %)	-
	Voksne, 18 år og eldre	-	N <sub>RCT</sub> = 8 VE 65 % (54-73 %)	Influensa A, N <sub>RCT</sub> = 7 VE 61 % (46-73 %) Influensa B, N <sub>RCT</sub> = 4 VE 77 % (18-94 %)	N <sub>RCT</sub> = 9 VE 52 % (37-63 %)	Influensa A, N <sub>RCT</sub> = 6 VE 64 % (23-82 %) Influensa B, N <sub>RCT</sub> = 8 VE 52 % (19-72 %)
Osterholm et al. 2012 (18)	Friske voksne, 18-64 år	N <sub>RCT</sub> = 8 VE: 59 % (51-67 %)	-	-	-	-
Jefferson et al. 2012 (19)	Friske barn < 16 år,	N <sub>RCT</sub> = 7 VE 59 % (41-71 %)	-	-	-	-
Jefferson et al. 2010 (20)	Eldre (65 +)	N <sub>RCT</sub> = 3 VE 58 % (34-73 %)	-	-	-	-

**Merk:**

- Jefferson et al. 2012 (19), på friske barn; merk at alle studiene benytter et éndoseregime. I Norge er det anbefalt med to doser til barn opp til 8 år for å oppnå beskyttende effekt av vaksinen.
- Det er generelt gjort få studier på effekt av influensavaksinen mot laboratoriebekreftet influensainfeksjon i helsepersonell. En systematisk oversiktsartikkel fra 2011 (Ng et al. 2011 (21)) fant kun én RCT som så på dette utfallet hos helsepersonell: Denne var av høy kvalitet og fant en VE på 88 % (59-96 %).

Tabell 2. Estimater for effekt (VE (95 % KI)) av inaktivert sesonginflensavaksine mot laboratoriebekreftet influensa (Ved viruskultur eller RT-PCR) i to nylige systematiske oversiktsartikler over test-negative design case control-studier (TND)

<i>Estimater for beskyttende effekt av inaktivert influensavaksine mot ulike virustyper og subtyper</i>							
Referanse	Populasjon	Estimater etter virustype – uavhengig av match			«Match»	«Mismatch»	
		Influenta A H3N2	Influenta A H1N1	Influenta B	Influenta A H3N2	Influenta A H3N2	
Belongia et al. 2016 (22)	Alle	N <sub>TND</sub> = 34 VE 33% (26-39 %)	N <sub>TND</sub> = 29 VE 61% (57-65 %)	N <sub>TND</sub> = 36 VE 54% (46-61 %)	N <sub>TND</sub> = 12 VE 33 % (22-43 %)	N <sub>TND</sub> = 6 VE 23% (2-40 %)	
	Barn < 20 år	N <sub>TND</sub> = 10 VE 43% (28-55 %)	N <sub>TND</sub> = 7 VE 69% (49-81 %)	N <sub>TND</sub> = 11 VE 56% (38-69 %)			
	Voksne 20-64 år	N <sub>TND</sub> = 9 VE 35% (14-51 %)	N <sub>TND</sub> = 5 VE 73% (52-84 %)	N <sub>TND</sub> = 7 VE 54 % (16-75 %)			
	Eldre > 60 år	N <sub>TND</sub> = 6 VE 24% (-6-45 %)	N <sub>TND</sub> = 3 VE 62% (36-78 %)	N <sub>TND</sub> = 3 VE 63 % (33-79 %)			
<i>Estimater for beskyttende effekt av inaktivert influensavaksine hos eldre – etter virussirkulasjon</i>							
Referanse	Populasjon	Effektestimater for influensasesonger med «match»			Effektestimater for influensasesonger med «mismatch»		
		Virussirkulasjon >utbruddsgrensen	Regionalt influensautbrudd	Nasjonalt influensautbrudd	Virussirkulasjon >utbruddsgrensen	Regionalt influensautbrudd	Nasjonalt influensautbrudd
Darvishian et al. 2014 (23)	Eldre > 60 år, Hjemmeboende	VE 61 % (47-71 %)	VE 71 % (53-82 %)	VE 48 % (35-53 %)	VE 46 % (31-58 %)	VE 59 % (37-73 %)	VE 28 % (12-42 %)

**Merk:**

- Belongia et al. 2016 (22): Forfatterne har sett på effekt av influensavaksinen etter hvilken subtype som sirkulerte i ulike sesonger – de kunne imidlertid ikke stratifisere på match annet enn for A(H3N2) av hensyn til datamaterialet. De fant at vaksineeffekten varierer etter virustype; vaksinen er mest effektiv mot A(H1N1) og B, mens man ser vesentlig lavere effektestimater mot A(H3N2) – og for eldre >60 år er effekten ikke signifikant. Estimatenes er basert på sesongdata fra 2007 til 2015.
- Darvishian et al. 2014 (23): I sesonger der man kun så lokal, sporadisk eller ingen influensasirkulasjon, fant forfatterne (som ventet) ingen beskyttende effekt av vaksinen på befolkningsnivå. Det mønsteret som trer frem er at vaksinen er effektiv ved så vel match som mismatch (om enn i varierende grad), men kun i sesonger der influensaviruset sirkulerer.

## Referanser

1. SAGE Working Group on influenza vaccines and immunization. Background Paper on Influenza Vaccines and Immunization. SAGE meeting of April 2012; 10-12 April 2012; Geneva: WHO Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE); 2012.
2. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012. WER [Internet]. 2012 12.02.2014; 87(47):[461-76 pp.]. Available from: <http://www.who.int/wer/2012/wer8747.pdf?ua=1>.
3. European Centre for Disease Prevention and Control (CDC). Influenza vaccination - Seasonal influenza vaccines [Available from: [http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal\\_influenza/vaccines/Pages/influenza\\_vaccination.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/Pages/influenza_vaccination.aspx)].
4. Lessler J, Riley S, Read JM, Wang S, Zhu H, Smith GJ, et al. Evidence for antigenic seniority in influenza A (H3N2) antibody responses in southern China. PLoS Pathog. 2012;8(7):e1002802.
5. Gostic KM, Ambrose M, Worobey M, Lloyd-Smith JO. Potent protection against H5N1 and H7N9 influenza via childhood hemagglutinin imprinting. Science. 2016;354(6313):722-6.
6. Ferguson NM, Galvani AP, Bush RM. Ecological and immunological determinants of influenza evolution. Nature. 2003;422(6930):428-33.
7. Smith DJ, Lapedes AS, de Jong JC, Bestebroer TM, Rimmelzwaan GF, Osterhaus AD, et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. Science. 2004;305(5682):371-6.
8. Koel BF, Burke DF, Bestebroer TM, van der Vliet S, Zondag GC, Vervaet G, et al. Substitutions near the receptor binding site determine major antigenic change during influenza virus evolution. Science. 2013;342(6161):976-9.
9. Fonville JM, Wilks SH, James SL, Fox A, Ventresca M, Aban M, et al. Antibody landscapes after influenza virus infection or vaccination. Science. 2014;346(6212):996-1000.
10. Bahadoran A, Lee SH, Wang SM, Manikam R, Rajarajeswaran J, Raju CS, et al. Immune Responses to Influenza Virus and Its Correlation to Age and Inherited Factors. Frontiers in microbiology. 2016;7:1841.
11. McElhaney JE, Kuchel GA, Zhou X, Swain SL, Haynes L. T-Cell Immunity to Influenza in Older Adults: A Pathophysiological Framework for Development of More Effective Vaccines. Frontiers in immunology. 2016;7:41.
12. de Bourcy CF, Angel CJ, Vollmers C, Dekker CL, Davis MM, Quake SR. Phylogenetic analysis of the human antibody repertoire reveals quantitative signatures of immune senescence and aging. Proc Natl Acad Sci U S A. 2017;114(5):1105-10.
13. Casado I, Dominguez A, Toledo D, Chamorro J, Force L, Soldevila N, et al. Effect of influenza vaccination on the prognosis of hospitalized influenza patients. Expert review of vaccines. 2016;15(3):425-32.
14. World Health Organization. Prevention and control of outbreaks of seasonal influenza in long-term care facilities: A review of the evidence and best-practice guidance. WHO Regional Office for Europe,; 2017.
15. Clar C, Oseni Z, Flowers N, Keshtkar-Jahromi M, Rees K. Influenza vaccines for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2015; (5). Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD005050.pub3/abstract>.

16. Demicheli V, Jefferson T, Al-Ansary Lubna A, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014 31.07.2014; (3). Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001269.pub5/abstract>  
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD001269.pub5/asset/CD001269.pdf?v=1&t=hy9trxim&s=3530f1f87c41249535e6755381fb5a54b1bcac1a>.
17. Tricco AC, Chit A, Soobiah C, Hallett D, Meier G, Chen MH, et al. Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2013;11:153.
18. Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:36-44.
19. Jefferson T, Rivetti A, Di Pietrantonj C, Demicheli V, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 2014.06.17; (8). Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004879.pub4/abstract>  
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD004879.pub4/asset/CD004879.pdf?v=1&t=hy9tsibj&s=6186a44fde7a79052c0be3e42ab7fc4ccfe32901>.
20. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary Lubna A, Ferroni E, Thorning S, Thomas Roger E. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 17.06.2014; (2). Available from:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004876.pub3/abstract>  
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/14651858.CD004876.pub3/asset/CD004876.pdf?v=1&t=hy9twcbrn&s=e58c2c79c38ec11f11c8d16cc7befd7542a314b9>.
21. Ng AN, Lai CK. Effectiveness of seasonal influenza vaccination in healthcare workers: a systematic review. *The Journal of hospital infection*. 2011;79(4):279-86.
22. Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(8):942-51.
23. Darvishian M, Bijlsma MJ, Hak E, van den Heuvel ER. Effectiveness of seasonal influenza vaccine in community-dwelling elderly people: a meta-analysis of test-negative design case-control studies. *The Lancet Infectious Diseases*. 2014;14(12):1228-39.