



Statusnotat. Vaccination mod influenza af børn, 2-6 år

I dette notat gøres der status over Sundhedsstyrelsens anbefaling om influenzavaccination af børn i alderen 2-6 år i sæson 2021/22 og 2022/23. Sundhedsstyrelsens beslutning¹ om at indstille til vaccination til børn i alderen 2-6 år mod influenza blev taget på baggrund af en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) af influenzavaccination². Det indgik desuden i vurderingen, at Danmark stod i en særlig situation med en covid-19 epidemi og at der desuden var en forøget risiko for en hård influenzasæson. Baggrunden for Sundhedsstyrelsens anbefalingen var, at vaccination af børn i alderen 2-6 år vil reducere den influenzarelaterede sygdomsbyrde hos børn og mindske risikoen for, at yngre søskende under 6 måneder bliver smittet³. Derudover viste modelleringen i MTV'en, at der er et meget stort forebyggelsespotentialt i befolkningen, da vaccination af børn i alderen 2-6 år vil have en gavnlige effekt på at reducere smitte i befolkningen og dermed mindske smittespredningen til risikogrupper og personer med høj alder, hos hvem vaccination typisk har lavere effekt.

I dette statusnotat beskrives opdateret viden på området samt erfaringer fra influenzavaccination af børn i alderen 2-6 år i 2021/22 og 2022/2023 frem til december 2022. Vaccinationsrådet har på møde i november 2022 givet faglig rådgivning med udgangspunkt i et udkast til dette notat.

Sundhedsstyrelsens samlede vurdering

Sundhedsstyrelsen planlægger på baggrund af vidensgrundlaget, som er præsenteret i dette notat, samt faglig rådgivning fra Vaccinationsrådet, at forlænge den midlertidige anbefaling om at tilbyde børn i alderen fra 2-6 år vaccination med en levende svækket intranasal vaccine som en del af det nationale, sæsonbetingede vaccinationsprogram mod influenza. Der er stadig en forventning om, at influenzasæsonen 2023/24 kan blive alvorlig med mange smittede og syge. Tilslutningen til programmet har ikke været tilstrækkelig i de to første sæsoner.

¹ Sundhedsstyrelsen sendte indstillinger til Sundhedsministeriet vedr. vaccinationsprogrammet imod influenza, henholdsvis den 31. august 2021 for sæsonen 2021/22 og den 25. januar 2022 for sæsonen 2022/23.

² Medicinsk teknologivurdering (MTV) af influenzavaccination. https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Influenza-2021-MTV/Medicinsk-teknologivurdering-MTV-af-influenzavaccination_310821.ashx. Sundhedsstyrelsen. 2021

³ Vurdering af grundlaget for at indføre et gratis tilbud om influenzavaccination af børn i alderen 0-6. Notat. Sundhedsstyrelsen. 31. august 2021. https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2021/Influenza-2021-MTV/Baggrundsnotat-vedr-influenzavaccination-af-boern_310821.ashx?sc_lang=da&hash=A59CB205C5E1C924AF43C0DB47BBB8B4

Sundhedsstyrelsen vil i dialog med regioner og andre aktører og med udgangspunkt i evalueringer og den igangsatte erfaringsopsamling tage initiativ til at styrke udrulningen af vaccinationen, så der nås en højere tilslutning i 2023/24. På baggrund af evalueringer og erfaringer vil Sundhedsstyrelsen efterfølgende tage stilling til, hvorvidt styrelsen vil anbefale, at børn fremover skal indgå i det nationale influenzavaccinationsprogram.

Opdateret viden om sygdomsbyrde, effekt og sikkerhed ved vaccination samt sundhedsøkonomi

Sundhedsstyrelsen har opdateret vidensgrundlaget på en række temaer fra MTV'en for at gøre status og bidrage til det faglige grundlag for kommende anbefaling om vaccination af børn i alderen 2-6 år mod influenza.

Influenzasygdom og alvorlighed i befolkningen

Influenzasæsonen i Danmark forekommer almindeligvis i vintermånederne. Smitten med influenzavirus begynder normalt langsomt i løbet af november/december for dernæst at tage fart omkring årsskiftet og toppe i januar/februar for herefter at aftage i løbet af marts/april.

Et par gange i løbet af en 10-årig periode kan influenzaforekomsten være markant højere end forventet, og der vil her være tale om en epidemi. Under en epidemi kan op til 20 % af befolkningen blive ramt, og der ses typisk stigning i hospitalsindlæggelser og overdødelighed blandt ældre og svækkede. Det højeste antal patienter indlagt med laboratoriebekræftet influenza siden 2010/11 var i 2017/2018, hvor i alt 7.667 blev indlagt⁴.

Borgere kan dø af influenza uden at komme i kontakt med sundhedsvæsenet og få påvist influenza, dette kan fx være tilfældet for beboere på plejehjem. Derfor estimerer Statens Serum Institut overdødeligheden generelt i befolkningen ved hjælp af statistiske modeller baseret på historiske data.

Det estimerede antal døde af influenza varierer meget fra år til år. I perioden 2010/11 til 2017/18 var det estimerede antal døde ca. 613 årligt, hvoraf 93 % var over 65 år⁵. De to år med flest estimerede døde i denne periode var 2012/13 med 1.399 estimerede døde, og 2017/18 med 1.644 estimerede døde. I perioden 2019/20-2021/22 var der relativt få estimerede døde af influenza forventeligt grundet restriktionerne mod covid-19. I 2019/20 var det estimerede antal døde 27, i 2020/21 var antallet af influenzatilfælde så lavt, at der ikke blev estimeret antal af døde, og i 2021/22 var det estimerede antal døde 261.

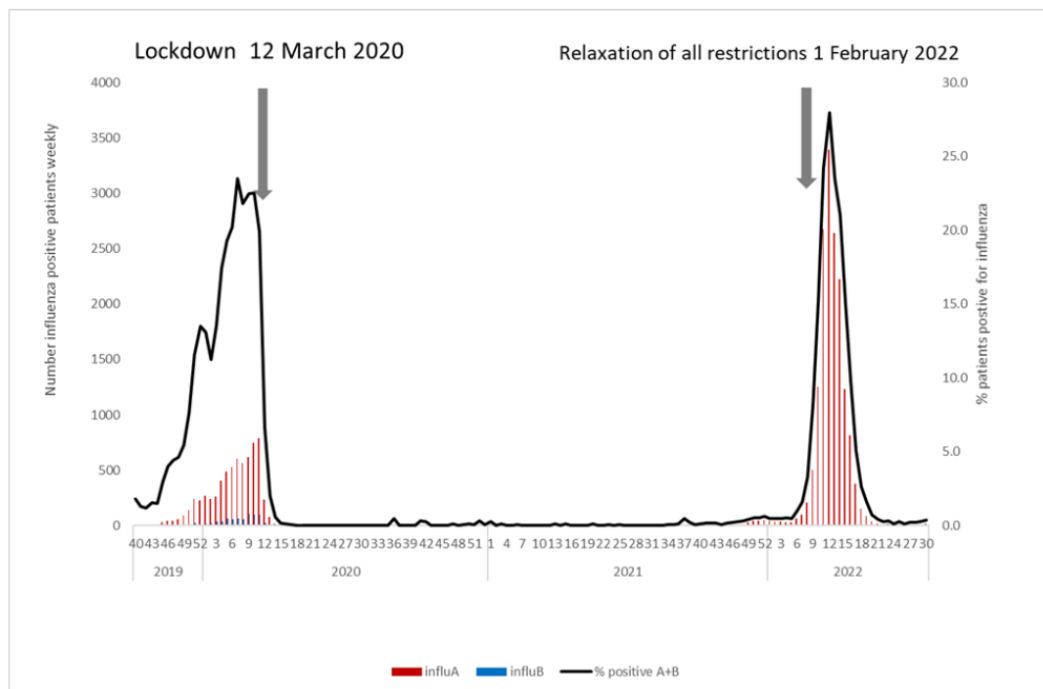
Under covid-19 pandemien ændrede billedet sig markant, da influenzaaktiviteten ved indførelse af smitteforebyggende restriktionerne imod covid-19 i marts 2020 hurtigt blev reduceret (figur 1).

⁴ <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/i/influenzasæsonen---opgoerelse-over-sygdomsforekomst-2017-18>

⁵ <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/i/influenza-aarlige-opgoerelser>

Influenzaen vendte dog tilbage samtidig med ophævelse af covid-19-restriktionerne den 1. februar 2022.

Figur 1. Influenzaaktivitet i Danmark i sæsonerne 2019-2022⁶



Statens Serum Institut har vurderet, at vi med høj sandsynlighed vil se spredning af influenza i vintersæsonen 2022/23 i Danmark svarende til et niveau, som blev set under de influenzasæsoner, der lå forud for introduktion af covid-19, og hvor antallet af registrerede tilfælde varierede⁷. Der er både i indeværende og næste sæson 2023/2024 risiko for en større influenzabølge, da den sidste større epidemi var i 2017/18. Frem til og med januar 2023, har der dog indtil videre ikke været tegn på større smittespredning.

Influenzasygdom og alvorlighed blandt børn 2-6 år

Sygdomsbyrden for influenza blandt børn i alderen 2-6 år er gennemgået i MTV'en⁸. Vi har derfor i dette afsnit suppleret med data fra de to foregående sæsoner, herunder bekræftede tilfælde, indlæggelser samt intensiv behandling og observerede influenzarelaterede dødsfald. Der er begrænset viden om omfanget og alvorligheden af influenzarelaterede indlæggelser hos børn i Danmark, og der findes ikke opgørelser, som viser fordelingen mellem indlæggelser og dødsfald hos børn, som i udgangspunktet er raske, og børn med underliggende risikofaktorer. Tidligere studier

⁶ <https://www.ssi.dk/-/media/arkiv/dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/influenza-risikovurdering/risikovurdering-influenza-26-10-2022.pdf>

⁷ <https://www.ssi.dk/-/media/arkiv/dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/influenza-risikovurdering/risikovurdering-influenza-26-10-2022.pdf>

⁸ Medicinsk teknologivurdering (MTV) af influenzavaccination (august 2021). Sundhedsstyrelsen: [Medicinsk teknologivurdering \(MTV\) af influenzavaccination \(sst.dk\)](https://www.sst.dk/da/medicinsk-teknologivurdering/af-influenzavaccination)

har dog vist, at der er en signifikant højere risiko for alvorlige, indlæggelseskrævende forløb af influenza blandt børn med underliggende kronisk sygdom.

I tabel 1 ses, at der over perioden 2015/16 til 2021/22 er registreret et stigende antal børn med influenza. Dette kan ifølge Statens Serum Institut være udtryk for en større grad af smitte blandt børn og/eller en større testaktivitet blandt børn⁹. I sæsonen 2020/21 var der ingen bekræftede tilfælde af influenza blandt børn i alderen 2-6 år, og influenzasæsonen 2021/22 var usædvanlig, da den begyndte sent og samtidig med ophævelse af smitteforebyggende restriktioner for covid-19.

Tabel 1. Antal bekræftede tilfælde af influenza og karakteristika for børn i alderen 2-6 år fordelt på sæson¹⁰

	2015/ 2016	2016/ 2017	2017/ 2018	2018/ 2019	2019/ 2020	2020/ 2021	2021/ 2022
Bekræftede tilfælde	494	187	787	1.219	1.055	0	1.238
Dreng, n (%)¹ Sæson	252 (51,0)	92 (49,2)	428 (54,4)	658 (54,0)	550 (52,1)	-	664 (53,6)
Underliggende sygdom, n (%)¹	230 (46,6)	80 (42,8)	329 (41,8)	488 (40,0)	358 (33,9)	-	356 (28,8)
Indlæggelser, n (%)¹	121 (24,5)	36 (19,3)	160 (20,3)	218 (17,9)	124 (11,8)	-	123 (9,9)
Intensiv behandling under indlæggelse, n (%)²	14 (11,6)	3 (8,3)	8 (5,0)	10 (4,6)	11 (8,9)	-	19 (15,4)
30 dages mortalitet, n (%)³	1 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)	-	1 (0,1)

¹Andel opgjort ud fra alle bekræftede tilfælde. Underliggende sygdom er baseret på data fra LPR og Registeret for udvalgte kroniske sygdomme (RUKS). En indlæggelse er på mindst 12 timer, og den starter inden for fire dage efter den positive test. ²Andel opgjort ud fra alle indlagte.

³Den observerede dødelighed inden for 30 dage efter positiv influenzatest.

I dette notat afrapporteres den *observerede* influenzarelaterede dødelighed blandt børn i alderen 2-6 år. I MTV'en blev den *estimerede* influenzarelaterede dødelighed for børn i alderen 0-14 år af-rapporteret. Begge dødelighedsmål er oplyst af Statens Serum Institut. Ifølge Statens Serum Institut er der begrænsninger ved begge metoder til vurdering af den influenzarelaterede dødelighed blandt børn. Opgørelsen af *observerede* dødsfald blandt børn indebærer en risiko for underestimering af den faktiske dødelighed hvor influenzainfektion er årsag eller medvirkende årsag til døds-fald, da den er afhængig af testaktivitet og testadfærd, mens den *estimerede* dødelighed indebærer en vis risiko for overestimering af den faktiske dødelighed. Antallet af observerede influenzarela-terede dødsfald blandt børn i alderen 2-6 år er opgjort til omkring ét dødsfald pr. to sæsoner, mens den estimerede influenzarelaterede dødelighed blandt børn i alderen 0-14 år er mellem 0 og 28 dødsfald pr. sæson.

I perioden 2015-2022 er der registreret ét dødsfald blandt børn under to år, og tre dødsfald blandt børn i alderen 2-6 år. Da der kun er tale om fire dødsfald, er det kun muligt at udtale sig overord-net om underliggende sygdom, men ifølge oplysninger fra Statens Serum Institut var der generelt

⁹ [Influenzasæsonen - opgørelse over sygdomsforekomst 2021/22 \(ssi.dk\)](https://ssi.dk)

¹⁰ Notat fra Statens Serum Institut. Influenzavaccination til børn. 18. august 2022

tale om børn med bidragende risikofaktorer, fx præmaturitet, ekstrem lav fødselsvægt, parese og epilepsi i relation til tilfældene¹¹.

Opdateret evidensgrundlag – evidens for effekt

Sundhedsstyrelsen foretog i forbindelse med udarbejdelsen af MTV'en en litteratursøgning for at vurdere evidensen for effekt og sikkerhed af influenzavacciner til personer, der er fyldt 65 år, til risikogrupper, til raske børn mellem 0-2 år og 2-6 år, og til sundhedspersonale. Der blev søgt efter primærlitteratur i perioden fra 2008 til 29. august 2020, og sekundærlitteratur i perioden 2008 til 2019.

I MTV'en fra 2021 fandt man for raske børn i alderen 2-6 år, at vaccination med en levende svækket influenzavaccine var effektiv og sikker. Vi har opdateret vidensgrundlaget og foretaget en opdateret litteratursøgning vedr. børn 2-6 år for perioden fra 2019 frem til 20. juni 2022 (bilag 1).

Den opdaterede litteratursøgning identificerede et nyt randomiseret studie¹². Det samlede evidensgrundlag vedrørende effekten af en levende svækket influenzavaccine til børn i alderen 2-6 år bygger nu på seks randomiserede studier og et observationelt studie.

I det nye randomiserede studie af Krishnan et al fra 2021 fra Indien undersøgte effekten af hhv. en tre-valent levende svækket influenzavaccine givet som næsespray, en tre-valent inaktiveret influenzavaccine, en inaktiveret poliovaccine og en placebo vaccination givet som næsespray. Der blev rapporteret på *alvorlige hændelser* (serious adverse events) og *laboratorieverificeret influenza*.

Konklusionen ud fra det samlede evidensgrundlag for effekten af influenzavaccination på *alvorlige hændelser* i forbindelse med vaccinationen, som fx livstruende tilstande eller død, er samlet set uændret i forhold til MTV'en fra 2021. Konklusionen er, at influenzavaccination sandsynligvis ikke påvirker forekomsten af alvorlige hændelser i betydelig grad hos vaccinerede børn i aldersgruppen. Ud af de tre inkluderede randomiserede forsøg forekommer der alvorlige hændelser i forbindelse med vaccination i to af studierne, hvor ingen af hændelserne dog vurderes af forfatterne til at være relateret til selve vaccinen. Estimatet for *alvorlige hændelser* er ændret fra en relativ risiko (RR) på 1.99 (95 % CI: 0.22 - 17.75) i MTV'en til 0.68 (95 % CI 0.14 - 3.29) i den opdaterede søgning. Tiltroen til estimatet er fortsat moderat, grundet et upræcist effektestimater. Populationen er næsten fordoblet fra 2.960 til 4.887, hvilket medfører et snævrere konfidensinterval.

Konklusionen ud fra det samlede evidensgrundlag for effekt af influenzavaccination på forekomst af *laboratorieverificeret influenza* er samlet set uændret. Konklusionen er, at influenzavaccination sandsynligvis nedsætter forekomsten af laboratorieverificeret influenza væsentligt. Tiltroen til estimatet er fortsat moderat grundet inkonsistens på tværs af studierne¹³. På baggrund af de seks studier er estimatet for *laboratorieverificeret influenza* ændret fra en RR på 0,23 (95 % CI: 0.07 - 0.75) i

¹¹ Oplyst af Statens Serum Institut, september 2022

¹² Krishan A, Dar L, Saha S et al. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines among children in rural India: A 2-year, randomized, triple-blind, placebo-controlled trial- Plos Medicine. 2021. <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1003609>

¹³ I²-statistikken beskriver den procentvise variation på tværs af studierne, der skyldes heterogenitet snarere end tilfældigheder.

MTV'en til 0.28 (95 % CI 0.15 - 0.52) i den opdaterede søgning. Den undersøgte population er steget til 6.602 fra 4.675, hvilket medfører et snævrere konfidensinterval.

Selvom det nye studie af Krishnan et al ikke rapporterer på forekomst af infektioner i de nedre luftveje er estimatet for effekten af influenzavaccination på *forekomst af infektioner i de nedre luftveje* blevet korrigeret. Dette pga. en ændring af analysemetoden (ændret fra fixed til random effects¹⁴). Estimatet er ændret fra en RR 0.07 (95 % CI: 0.01 – 0.43) i MTV'en til 0.10 (95 % CI 0.01 – 1.29) i den opdaterede søgning. Der ses nu ikke længere en signifikant effekt af influenzavaccination på forekomst af infektion i de nedre luftveje. Tiltroen til estimatet er dog nedgraderet fra moderat til lav grundet inkonsistente resultater og et upræcist effektestimater.

Indirekte beskyttende effekt – et systematisk review

Der blev i den opdaterede litteratursøgning identificeret et systematisk review af Friedman et al¹⁵, der undersøgte den indirekte beskyttende effekt af ældre personer, ved at vaccinere børn og unge mod influenza. Reviewet er metodisk veludført vurderet ud fra AMSTAR, der er en metode til systematisk vurdering af videnskabelige kvalitet af systematiske reviews¹⁶.

Den indirekte beskyttende effekt af at influenzavaccinere børn og unge blev vurderet ud fra forekomsten af laboratorieverificeret influenza, ikke-indlæggelseskrævende luftvejssygdomme, influenza-relaterede besøg til akutmodtagelsen, og influenza-relaterede indlæggelser. Der er i alt inkluderet 24 studier (både randomiserede og observationelle studier). Alderen for dem, som modtog influenzavaccinen varierede fra seks måneder til 18 år (et enkelt studie desuden >18 år). Interventionen inkluderede både levende-svækkede og inaktiverede influenzavacciner. Sammenligningen inkluderede både anden vaccine og ingen vaccine (placebo).

Blandt de inkluderede studier kan nævnes et studie af Loeb et al¹⁷, der i et clusterrandomiseret design undersøgte den indirekte beskyttende effekt ved at vaccinere børn med en inaktiveret influenzavaccine i Hutterit i Canada, som består af lokalsamfund kendetegnet ved at leve meget isoleret. I 22 lokalsamfund med ca. 90 beboere i hver, blev 83 % af børnene influenzavaccineret (i alt 502 børn), og i 24 sammenlignelige kontrollokalsamfund blev børnene ikke tilbudt influenzavaccine, men i stedet en hepatitis A vaccine. I de lokalsamfund, hvor børnene havde modtaget influenzavaccine, blev 3,1 % af de voksne syge med influenza, sammenlignet med 7,6 % i de lokalsamfund, hvor børnene ikke havde modtaget influenzavaccine (signifikant indirekte beskyttende effekt på 61 % (95 % CI: 8-83)).

¹⁴ For uddybning af ændringen se bilag 1

¹⁵ Friedman L et al. Exploring indirect protection associated with influenza immunization - A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2019 Nov 20;37(49):7213-7232. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.09.086. Epub 2019 Oct 22. PMID: 31648907.,

¹⁶ Metodehåndbogen. Sundhedsstyrelsen. 2018. https://www.sst.dk/-/media/Viden/Patientforloeb-og-kvalitet/NKR/Metodehandbogen-2018.ashx?sc_lang=da&hash=06EC3CEFB3DA966EE474D451B6307842

¹⁷ Loeb M et al. Effect of influenza vaccination of children on infection rates in Hutterite communities: a randomized trial. *JAMA*. 2010 Mar 10;303(10):943-50. doi: 10.1001/jama.2010.250. PMID: 20215608.

Et andet inkluderet studie er et observationelt studie af Pebody et al¹⁸, der i forbindelse med en gradvis udrulning af influenzavaccination af børn 2-17 år i England, undersøgte den indirekte beskyttende effekt af at influenzavaccinere børn i alderen 4-11 år med levende svækket vaccine i syv udvalgte geografisk adskilte pilotområder i England. Ud af målgruppen på ca. 200.000 børn blev 53 % vaccineret. Dette medførte en reduktion på 66 % i antallet af konsultationer i almen praksis for influenzalignende sygdom for alle aldre, og et fald i antallet af laboratoriepåvist influenza fra 16,2 % til 8,5 % for alle aldre. Der blev ikke observeret forskelle i hospitalsindlæggelser, hvilket kunne skyldes, at den undersøgte influenzasæson var mild uden observeret overdødelighed blandt de ældre.

Forfatterne til ovenstående artikel har i en efterfølgende årrække undersøgt den indirekte beskyttende effekt ved at vaccinere børn i England^{19,20,21}, og de konkluderer, at en sådan intervention har en gavnlig effekt på at reducere influenza i hele populationen. Dog gør det observationelle design det vanskeligt at opnå signifikante resultater, da der ikke kan kontrolleres for de mange parametre, der kan påvirke udfaldet.

I det systematiske review af Friedman et al var det ikke muligt at lave metaanalyser grundet heterogenitet på tværs af studierne. Udregningsmetoden bygger bl.a. på vaccineeffektivitet nævnt i de inkluderede studier koblet med vaccinetilslutningen (angivet til at være 23,9 % for canadiske børn (6 måneder til 17 år) og 35,8 % for voksne i 2016/17 sæsonen). Metoden anvendt i studiet er ny og ikke valideret, og resultaterne viste en positiv, men ikke-signifikant effekt for en indirekte beskyttende effekt af ældre ved at vaccinere børn/unge.

Opdateret sundhedsøkonomisk analyse

Sundhedsstyrelsen har i foråret 2022 fået opdateret den sundhedsøkonomiske analyse fra MTV'en vedr. effekten af vaccination af børn i alderen 2-6 år. Den opdaterede sundhedsøkonomiske analyse inkluderer en vaccinationstilslutning på hhv. 30 og 40 %, udover en tilslutning henholdsvis på 50 og 75 %, som anvendt i MTV'en fra 2021. Tilslutningen var i sæsonen 2021/2022 29 % og i sæsonen 2022/23 22 %.

Den sundhedsøkonomiske analyse anvendt i MTV'en fra 2021 bygger på en model, der simulerer forekomsten af influenza i befolkningen i Danmark, hvor ikke kun gruppen af vaccinerede, men

¹⁸ Pebody RG et al. Uptake and impact of a new live attenuated influenza vaccine programme in England: early results of a pilot in primary school-age children, 2013/14 influenza season. *Euro Surveill.* 2014 Jun 5;19(22):20823. doi: 10.2807/1560-7917.es2014.19.22.20823. PMID: 24925457.

¹⁹ Pebody RG et al. Uptake and impact of vaccinating school age children against influenza during a season with circulation of drifted influenza A and B strains, England, 2014/15. *Euro Surveill.* 2015;20(39). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.39.30029. PMID: 26537222.

²⁰ Pebody RG et al. Uptake and impact of vaccinating primary school-age children against influenza: experiences of a live attenuated influenza vaccine programme, England, 2015/16. *Euro Surveill.* 2018 Jun;23(25):1700496. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.25.1700496. PMID: 29945698; PMCID: PMC6152241.

²¹ Sinnathamby MA et al. Uptake and impact of vaccinating primary school children against influenza: Experiences in the fourth season of the live attenuated influenza vaccination programme, England, 2016/2017. *Influenza Other Respir Viruses.* 2022 Jan;16(1):113-124. doi: 10.1111/irv.12898. Epub 2021 Aug 17. PMID: 34405555; PMCID: PMC8692804.

også deres kontakter indregnes i modellen. Der er anvendt et basisscenarie, som er et gennemsnit af sæsonerne 2015/16 til 2017/18, og modellen fremskrives dernæst til hhv. 2020 og 2040.

Modellen inddrager antallet af vaccinerede, vaccineeffektivitet og en kontaktmatrix, som udtrykker antallet af daglige kontakter mellem forskellige alders- og risikogrupper. Hvis en vaccine vurderes omkostningseffektiv, er det et udtryk for, at man får en øget livskvalitet blandt befolkningen for en rimelig betaling fra samfundets side. For yderligere beskrivelse af modellen henvises til MTVen²².

Den estimerede vaccineeffektivitet anvendt i modellen er baseret på tilgængelig information, litteratursøgning og antagelser. Vaccineeffektiviteten i modellen er afhængig af alders- og risikogruppe og varierer mellem 23 % hos 65+ årige og 55 % hos ikke-højrisiko børn 0-15 år²³.

Den observerede vaccineeffektivitet i 2021/2022 blandt børn i alderen 2-6 år, der fik tilbudt den levende svækkede influenzavaccine, var på 62 % (95% CI: 52-69) blandt børn, hvis forældre kontaktede deres praktiserende læge, og 56 % (95 % CI: 28-73) blandt børn indlagt på hospital²⁴. Denne vaccineeffektivitet harmonerer med den i modellen anvendte vaccineeffektivitet.

Kontaktmatricen anvendt i den opdaterede analyse samt i MTV'en fra 2021 ses i tabel 2. Den angiver antallet af kontakter mellem befolkningsgrupper i Danmark.

Tabel 2. Kontraktmatrix

Alder	0-2	2-6	6-15	15-45	45-65	65+
65+	0,05	0,09	0,38	2,05	2,23	2,48
45-65	0,10	0,23	0,68	5,24	4,90	1,16
15-45	0,16	0,56	1,47	9,84	3,35	0,70
6-15	0,13	0,96	12,77	5,53	1,62	0,49
2-6	0,79	12,30	2,15	7,16	1,86	0,27
0-2	1,50	1,57	0,58	4,81	1,54	0,28

Modelleringen udført i MTV'en fra 2021 viste, at der er et meget stort forebyggelsespotentiale i befolkningen ved vaccination mod influenza af børn i alderen 2-6 år. Således kan man ved en vaccinationstilslutning på 75 % hos børn på 2-6 år opnå en estimeret reduktion på næsten 50 % af det samlede antal influenzatilfælde i befolkningen. Vaccinationstilslutningen hos børn i alderen 2 til og med 6 år var i 2021/2022 dog kun på 29 % og i 2022/2023 var den på 22 %. Modellen i MTV'en fra 2021 inkluderede kun beregninger ved en tilslutning på 50 og 75 %.

²² <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Medicinsk-teknologivurdering-MTV-af-Influenzavaccination> (Side 131 for uddybning af de mulige udfald af analyseresultaterne).

²³ <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Medicinsk-teknologivurdering-MTV-af-Influenzavaccination> (Side 125, afsnit 5.3.6 Modelantagelser og parameterestimerer for den sundhedsøkonomiske model)

²⁴ <https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/i/influenzasaesonen---opgoerelse-over-sygdomsforekomst-2021-22>

Ud fra den samme model anvendt i MTV'en fra 2021 har Sundhedsstyrelsen fået foretaget nye analyser af den estimerede reduktion i det samlede antal influenzatilfælde i befolkningen ved vaccinationstilslutning på hhv. 30 % og 40 % hos børn i alderen to til og med seks år. Resultaterne fra de nye analyser for vaccinationstilslutning på 30 % og 40 % samt resultaterne fra MTV'en fra 2021 for vaccinationstilslutning på 50 % og 75 %, er vist i tabel 3.

Tabel 3. Influenzatilfælde opdelt på aldersgrupper

Resultater fra nye analyse				Resultater fra MTV'en 2021		
Aldersgruppe	Basisscenariet	2 til og med 6-årige 30% vaccinationstilslutning	2 til og med 6-årige 40% vaccinationstilslutning	Aldersgruppe	2-6-årige 50% vaccinationstilslutning	2-6-årige 75% vaccinationstilslutning
[0,2]	8.732	6.537	5.839	[0,2]	5.993	4.424
[2,6]	54.635	44.275	38.531	[2,5]	33.386	23.039
[7,15]	52.428	32.717	29.203	[6,15]	36.182	26.802
[15,45]	338.720	261.202	234.264	[15,45]	237.062	176.923
[45-65]	84.170	68.413	61.401	[45,65]	59.595	44.795
65+	44.061	36.924	33.049	65+	31.076	23.319
I alt	582.746	450.068	402.287		403.294	299.302
I forhold til basisscenariet		-132.678	-180.460		-179.452	-283.445
Procentuel reduktion i antal tilfælde		-22,8 %	-31,0 %		-30,8 %	-48,6 %

Fodnote: Populationen for vaccinationstilslutning på 30 og 40 % er børn i alderen 2 til og med 6 år, som er den aldersgruppe der tilbydes gratis vaccination. Populationen for vaccinationstilslutning på 50 og 75 % er børn i alderen 2 til de fylder 6 år (og ikke inklusiv 6-årige), hvilket var den aldersgruppe man undersøgte i MTV'en fra 2021.

De nye analyser viser, at ved en vaccinationstilslutning på 30 % hos børn i alderen 2 til og med 6 år reduceres antallet af influenzatilfælde i befolkningen med 22,8 %. Ved en tilslutning på 40 % reduceres antallet af influenzatilfælde med 31%. I MTV'en fra 2021 viste analyserne, at en vaccinationstilslutning på 75 % blandt de 2-6-årige medførte en reduktion i antallet af influenzatilfælde i befolkningen på 48,6 %.

Effekten af at vaccinere børn i alderen 2-6 år på det samlede antal influenzatilfælde skyldes blandt andet, at børn efter influenzavaccination ikke bærer smitten videre til deres mange kontakter, og antallet af influenzatilfælde falder for alle aldersgrupper. Ifølge modellen bidrager børnene således til at beskytte ældre og sårbare, og selv en mindre tilslutning til vaccinationsprogrammet fra børn reducerer smitten i befolkningen.

Tabel 4 viser resultaterne af den nye sundhedsøkonomiske analyse ud fra samme antagelser som anvendt i MTV'en fra 2021. Den grønne farvekode viser, at scenariet er bedre end basisscenarioet med højere livskvalitet og lavere omkostninger²⁵.

Tabel 4. Sundhedsøkonomiske resultater

Vaccinationsdeltagelse, børn	Konklusion (eksl. produktionsstab og transport)	Konklusion (inkl. produktionsstab og transport)
30 % (2 til og med 6 år)	●	●
40 % (2 til og med 6 år)	●	●
50 % (2-6 år fra MTV-rapporten)	●	●
75 % (2-6 år fra MTV-rapporten)	●	●

Resultaterne af de nye sundhedsøkonomiske analyser viser, at selv ved en vaccinationstilslutning på 30 % hos de 2-6-årige børn er vaccinationsindsatsen omkostningseffektivt med højere livskvalitet og lavere omkostninger. Modellen tager ikke stilling til graden af alvorlig sygdom eller den isolerede effekt af influenzavaccination hos børnene, men viser den samlede omkostningseffektivitet for hele befolkningen.

Forældres og praktiserende lægers holdninger til influenzavaccination af børn

Sundhedsstyrelsen har de sidste halvandet år gennem Epinion fået foretaget en række undersøgelser, herunder både surveys og kvalitative interviews, af forældres holdninger til influenzavaccination af børn i alderen 2-6 år. Under sidste års influenzasæson 2021/22 blev der udført to dataindsamlinger; én forud for igangsættelse af vaccinationsprogrammet i september 2021 og én i slutningen af sæsonen i januar 2022. I forbindelse med sæson 2022/23 er der foretaget tre kvantitative dataindsamlinger; både før, under og efter igangsættelse af programmet. Desuden er der i januar 2023 blevet foretaget kvalitative undersøgelser blandt forældre.

Holdninger til influenzavaccination af børn blandt forældre

En undersøgelse af forældres holdninger til influenzavaccination af børn ifm. sæson 2022/23 viser, at når forældre bliver bedt om at tage stilling til, om de hælder mod at lade deres barn vaccinere, svarer ca. 60 % af de adspurgte forældre, at de hælder til at vaccinere deres barn mod influenza i år. Mens 40 % hælder til ikke at vaccinere deres barn. Dette svarer til omtrent samme vaccinationsvillighed, som blev målt i slutningen af forrige sæson (januar 2022), hvor 58 % af forældrene enten allerede havde ladet deres barn vaccinere mod influenza i den pågældende sæson eller var sikre på, at de ville.

Andelen af forældre, som var positiv over for vaccination mod influenza, var højere i spørgeskemaundersøgelserne end den faktiske tilslutning, som var 29 % i sæsonen 2021/22 og 22 % i sæsonen 2022/23. Denne forskel kan skyldes, at tilliden til sundhedsmyndighederne både påvirker vaccinationsvilligheden og villigheden til at deltage i forskningsundersøgelser med et sundhedsfagligt sigte,

²⁵ For uddybning af modellen henvises til kapitel 5 i Medicinsk teknologivurdering (MTV) af Influenzavaccination: https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Medicinsk-teknologivurdering-_MTV_-af-Influenzavaccination

således at forældre, som generelt er forbeholdne over for vaccination af deres børn, i mindre grad deltog i undersøgelsen.

Undersøgelserne peger på en række faktorer, der har betydning for, hvorvidt forældre ønsker at lade deres barn blive vaccineret mod influenza. En stor andel af forældre, der var positivt indstillede over for vaccination, angav som argument, at det var vigtigt at undgå smitte af barnet og den øvrige familie. Vaccinationsvilligheden blev også påvirket af troen på, at vaccination af barnet kunne bidrage til at bremse influenzasmitte i samfundet og dermed beskytte særligt sårbare.

De kvalitative undersøgelser peger på, at for langt størstedelen af de forældre, der fravælger vaccinen til sit barn, er der tale om et aktivt fravalg, da den ikke opleves nødvendig. Fravalget er i høj grad baseret på et argument om, at børnene sjældent bliver syge. Et evt. sygdomsforløb med influenza bekymrer ikke forældrene - modsat sygdommene i børnevaccinationsprogrammet, som har en meget høj tilslutning. Tværtimod mener mange, at det er godt for børnene at blive syge, så de kan opbygge et stærkt naturligt immunforsvar. Flere nævner argumenter som at naturlig immunitet er at foretrække for børn. Selvom enkelte forældre peger på praktik som en årsag til ikke at lade deres børn vaccinere, mener størstedelen af forældre ikke, at det vil være et problem at få det flettet ind i hverdagen.

I sæsonen 2022/23 har de fleste forældre (ca. 77 %) angivet, at det er meget, eller rimelig nemt, at få sit barn vaccineret mod influenza og fremhæver især, at det er nemt at bestille tid, samt at vaccinen gives som næsespray.

Holdninger til influenzavaccination af børn blandt praktiserende læger

I begyndelsen af 2022 spurgte Sundhedsstyrelsen i en spørgeskemaundersøgelse praktiserende læger om deres holdning til tilbuddet om influenzavaccination af børn. Der var 155 praktiserende læger, som besvarede spørgsmålene. Resultaterne viste, at 43 % af de adspurgte praktiserende læger ikke mente, at det er nødvendigt at vaccinere børn imod influenza og 15 % ikke troede, at vaccination effektivt forebygger influenza hos børn.

De fleste af de adspurgte læger i almen praksis oplevede ikke, at influenzavaccination har været en arbejdsmæssig belastning. 66 % af de adspurgte praktiserende læger angav at føle sig godt i stand til at vejlede forældre. Dog fandt mange, at Sundhedsstyrelsens kommunikation til praktiserende læger ikke havde været god nok og var kommet for sent, og kun 17 % mente, at styrelsens kommunikation til almen praksis havde været god, mens 37 % svarede hverken-eller.

Erfaringer med de første to år med tilbud om influenzavaccination til børn i alderen 2-6 år

Børn i alderen 2-6 år blev i sæson 2021/22 og igen i denne sæson 2022/23 tilbudt gratis vaccination mod influenza. I sæsonen 2021/22 havde Sundhedsstyrelsen en ambition om en tilslutning på 85 % blandt børn i alderen 2-6 år, men tilslutningen ved udgangen af foråret var 29 %²⁶. For sæsonen

²⁶ Influenzasæsonen – opgørelse over sygdomsforekomst 2021/22. Statens Serum Institut.

<https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/i/influenzasaesonen---opgoerelse-over-sygdomsforekomst-2021-22>. Se tabel 3.

2022/23 havde Sundhedsstyrelsen en ambition på en tilslutning på 75 % blandt børn i alderen 2-6 år, men tilslutningen blev 22 %.

Det er generelt afgørende for tilslutning til et vaccinationsprogram, at der er tillid til vaccinerne sikkerhed og effektivitet, og at målgruppen oplever tillid og har tillid til sundhedsmyndighederne, at forældre og andre nøglepersoner oplever det relevant, at børn bliver vaccineret, samt at vaccination er praktisk tilgængelig og målgruppen har viden om tilbuddet²⁷.

I de følgende afsnit beskrives erfaringer med udrulning af sidste års influenzavaccination til målgruppen, og der beskrives hvilke tiltag herunder både kommunikation og udrulning samt den erfaringsopsamling, der er planlagt for denne sæson 2022/23.

Erfaringer fra sæsonen 2021/22

Organisering af vaccinationsindsatsen

I sæsonen 2021/22 kunne børn i alderen 2-6 år blive vaccineret mod influenza i almen praksis. Argumentet for at placere vaccination af børn i almen praksis var, at almen praksis har god kontakt til målgruppen, kan sikre opfølgning efter vaccination, samt at de har stor erfaring med at vaccinere børn og kendskab til anafylaksiberedskab for børn.

For at følge udrulningen og højne tilslutning blev der holdt en række møder mellem myndighederne, regionerne og bl.a. Praktiserende Lægers Organisation (PLO).

²⁷ Statusrapport. Børnevaccinationsprogrammet 2019-21. Sundhedsstyrelsen. 2022. https://www.sst.dk/da/Udgifter/2022/Statusrapport_-Boernevaccinationsprogrammet-2019-2021

PLO havde forpligtet sig til at arbejde for følgende:

- At der var tilstrækkelige med ledige tider hos den praktiserende læge reserveret til influenzavaccination af børn – også i ydertidspunkter og uden for almindelig dagstid samt tider, der ikke krævede reservation
- At tilbud fremgik på hjemmesider mv.
- At der blev trukket lister over de børn i målgruppen, hvis forældre ikke selv havde henvendt sig med henblik på vaccination, og kontaktede dem for at minde om tilbuddet
- De praktiserende læger, som ikke kunne løfte opgaven, etablerede aftaler om vaccination med praktiserende læger i nærheden.

Derudover bakkede PLO op om anbefalingen til vaccination gennem borgerrettet kommunikation. PLO har i en erfaringsopsamling²⁸ fremhævet, at mange af de læger, der gennemførte ekstra tiltag ikke oplevede, at forældrene tog imod tilbuddet om vaccination. PLO nævnte fx, at mange forældre ikke var opmærksomme på tilbuddet, og mange forældre valgte vaccinen fra, da de ikke anså deres børn for at være i risiko for at blive smittet eller var i kontakt med risikogrupper. PLO har gennemført en undersøgelse, hvor medlemmer af PLO's lukkede Facebook-gruppe blev anmodet om at give en tilbagemelding på, hvilke ekstraordinære aktiviteter, de havde sat i værk med henblik på at øge tilslutning. Flertallet oplyste, at de havde øget tilgængeligheden og/eller været opsøgende over for målgruppen. Men erfaringsopsamling indeholder ikke kvantitative data om antal åbne konsultationer weekend og hverdage, kommunikationstiltag mv., og samlet set er der ikke et fuldt overblik over den reelle og oplevede tilgængelighed i almen praksis.

I slutningen af november 2021 blev vaccinerne frigivet, så de også kunne udbydes hos private aktører. Således udbød flere apoteker vaccination i en kortere periode, og private aktører var i dialog med kommuner om vaccination på institutioner. Sidstnævnte blev ikke iværksat.

Kommunikationsindsats

Sundhedsstyrelsen gennemførte i efteråret 2021 en kommunikationskampagne rettet mod en række målgrupper (personer 65+, gravide, kronikere og børn 2-6 år (forældre)) med det formål at øge vaccinationstilslutningen og skabe opmærksomhed om tilbuddet og informere om den sundhedsfaglige baggrund for anbefalingen om at blive vaccineret. Der var et særskilt fokus på forældre til børn i alderen 2-6 år. Faggrupper, der kunne understøtte målgrupperne i at blive vaccineret blev informeret og aktiveret, ligesom kommuner og regioner blev involveret for at understøtte den borgernære kommunikation.

På den del af kampagnen, der rettede sig til forældre var budskabet fx 'Sig ja til influenzavaccination. Det er en rask beslutning for både Ida og bedstefar'. Der var i kommunikationen særlig fokus på, at vaccinationen beskytter barnet og familien mod sygdom, og at det er nemt (næsespray) og gratis at blive vaccineret. Derudover modtog forældre til børn i alderen 2-6 år en invitation i e-Boks og fysisk post, hvis man er fritaget for digital post.

²⁸ PLO Notat. Influenzavaccination til de 1-6-årige, november 2021.

Erfaringer og planer for erfaringsopsamling for sæsonen 2022/23

For sæsonen 2022/23 er vaccinationsprogrammet for influenza udrullet i et statsligt-regionalt samarbejde forankret med regionerne som ansvarlige for den konkrete udrulning af vaccinationsindsatsen. Sundhedsstyrelsen gennemførte igen en kommunikationskampagne for at oplyse om tilbuddet.

Organisering af vaccinationsindsatsen

Det var ambitionen at skabe let tilgængelige vaccinationstilbud af høj kvalitet, der med høj tilslutning og lighed på tværs af geografiske, demografiske og socioøkonomiske forhold forebygger sygdom og forbedrer folkesundheden. Alle regionerne havde planlagt, at influenzavaccination til børn i alderen 2-6 år blev tilbudt i almen praksis hos de læger, som havde ønsket at være med i vaccinationsindsatsen. Det var således frivilligt for den enkelte læge, om man ville tilbyde influenzavaccination til børn. For at øge tilslutning til vaccinationsprogrammet blev vaccinationstilbuddet udvidet, så børn kunne blive vaccineret mod influenza på de regionale vaccinationscentre fra medio november 2022. I tre regioner blev det derudover også muligt at blive vaccineret på udvalgte apoteker.

Alle forældre til børn i alderen 2-6 år modtog en invitation som Digital Post eller som fysisk post, hvis man er fritaget for Digital Post. Herefter kunne der bestilles tid til vaccination hos en praktiserende læge. Sundhedsstyrelsen har løbende gjort regionerne opmærksom på vigtigheden af at planlægge let tilgængelige vaccinationstilbud og har opfordret regionerne til at sikre, at alle forældre nemt og inden for rimelig afstand kan få deres børn vaccineret, uanset hvor man bor. Derudover er regionerne blevet opfordret til at sikre, at de deltagende praktiserende læger havde fleksible tider specifikt til influenzavaccination af børn, herunder tider udenfor almindelig arbejdstid og tider, der ikke krævede reservation (fx ”åbent hus”). Regionerne har løbende opdateret danmarkskortet over vaccinationssteder²⁹, så forældre kunne få et overblik over, hvor de kunne få deres børn vaccineret, og regionernes rådgivningsfunktioner har vejledt forældre, der havde behov for det. Der blev sendt påmindelsesbreve ud til forældre, der endnu ikke havde fået vaccineret deres børn i uge 44.

Kommunikationsindsats

Sundhedsstyrelsen har også i denne sæson gennemført en kommunikationsindsats om influenzavaccination til børn. Kommunikationsindsatsen tog udgangspunkt i Sundhedsstyrelsens sundhedsfaglige anbefaling af vaccination af børn på 2-6 år influenza. Begrundelserne var at mindste risikoen for sygdom blandt børn, begrænse smitte i familien og til nære kontakter i øget risiko for et alvorligt sygdomsforløb, herunder helt små søskende og bedsteforældre. Det har i kommunikationen også været nævnt, at det i høj grad er smitte blandt børn, der bidrager til smitte i samfundet, om end dette har spillet en lille rolle i budskabshierarkiet.

Budskaberne har under overskriften ’Kom godt igennem vinteren’ været, at det var tid til influenzavaccination. Argumenter for anbefalingen og at vaccinerne er sikre har også været en del af kommunikationen. Udgangspunktet for kommunikationsindsatsen har været, at mange forældre jf.

²⁹ På et digitalt danmarkskort ses vaccinationssteder, <https://www.sst.dk/da/corona/Vaccination/Her-kan-du-blive-vaccineret>

undersøgelser fra Epinion³⁰ er skeptiske i forhold til at lade deres barn vaccinere mod influenza. Det har således været væsentligt at finde den rette tone og tilgang og ikke overkommunikere med risiko for at skabe modstand mod vaccinationen, og heller ikke være for normative i udmeldingerne, men holde det i en informerende neutral tone, med respekt for forældrenes evt. fravalg af vaccination. Kommuner og regioner har været inddraget i kommunikationen, og det samme har faggrupper som fx jordemødre, børnelæger og sundhedsplejersker.

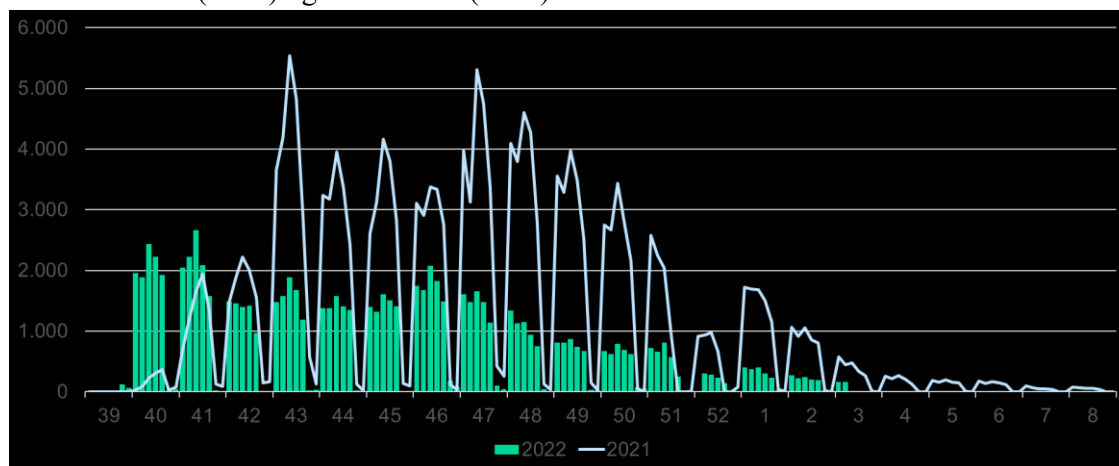
Der blev gennemført en påmindelseskampagne i de første uger af november 2022 rettet mod forældre.

Tilslutning til vaccination

Til og med den 17. januar 2023 er tilslutningen 22 % blandt børn i alderen 2-6 år i sæsonen 2022/2023. I perioden 1. oktober til 8. november 2022 blev 47.551 børn i alderen 2-6 år vaccineret mod influenza, hvilket svarer til 15,1 % af målgruppen. I tilsvarende periode sidste år blev 61.244 børn vaccineret mod influenza fra 1. oktober til 8. november 2021³¹, hvilket svarede til 16,6 % af målgruppen. I 2021 steg antallet af vaccinerede betydeligt ved udgangen af oktober. Årsagen til denne stigning sidste år var øget tilgængelighed af vacciner, da der havde været en forsinkelse i leverancer. En bidragende årsag kan være, at PLO styrkede deres indsats for at højne tilslutningen.

I figur 2 og 3 ses udviklingen i antallet af vaccinationer henholdsvis som daglige og kumulative antal vaccinationer.

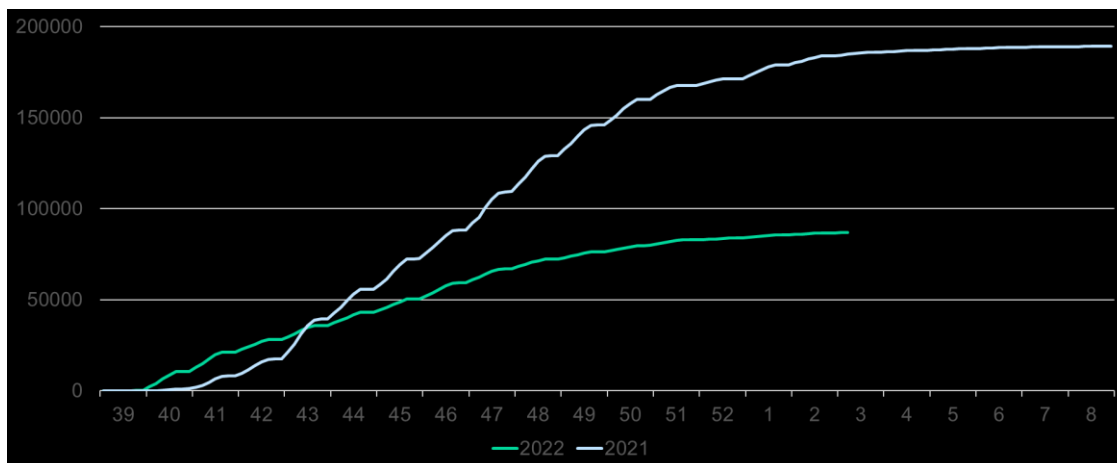
Figur 2. Vaccination at børn mod influenza, sæson 2021/22 og 2022/23. Daglige vaccinationer for børn 2-6 år (2022) og børn 0-9 år (2021)



Figur 3. Samlede antal vaccinationer for børn 2-6 år (2022) og børn 0-9 år (2021)

³⁰ Epinion har for Sundhedsstyrelsen gennemført en række surveys blandt småbørnsforældre, for at undersøge holdninger til influenzavaccination, så eventuelle barrierer for vaccination kan imødekommes.

³¹ Tal er opgjort for børn i alderen 0-9 år. Data er ikke isoleret data for de 2-6-årige 2021. Det vurderes, at antallet af børn i særligt risiko udenfor for aldersgruppen 2-6 år udgør en minimal del af samlet antal vaccinerede børn i 2021



Planlagt erfaringsopsamling

Sundhedsstyrelsen gennemfører en fælles erfaringsopsamling blandt centrale involverede aktører i udrulningen af sæsonvaccination 2022/23 herunder også influenzavaccination af børn. Det primære mål er at skabe læring. Erfaringsopsamlingen er bygget op om temaerne: Organisering af indsatsen og inddragelse af private aktører, tilslutning på tværs af målgrupper og geografi, vaccinationstilbuddene og deres tilgængelighed, logistik og forsyning samt it- og dataunderstøttelse.

Erfaringsopsamlingen vil både indeholde en kortlægning af erfaringer understøttet af indsamlet data samt forslag til justering af planlægning og udrulning af indsatsen på baggrund af dialoger med de involverede aktører. Der vil i erfaringsopsamlingen også inddrages resultater fra Epinion-undersøgelserne, der i begrænset omfang afdækker forældres oplevelse af vaccinationstilbuddets tilgængelighed.

Bilag 1

Opdateret litteraturgennemgang af evidens for influenzavaccination af børn på 2-6 år

Sundhedsstyrelsen foretog en litteratursøgning i MTV'en fra 2021 for at vurdere evidensen for effekt og sikkerhed af nyere inaktiverede sæsoninflenzavacciner til ældre personer, der er fyldt 65 år eller til andre risikogrupper, for influenzavaccination til raske børn, og for influenzavaccination til sundhedspersonale. Disse spørgsmål blev formuleret i 8 fokuserede spørgsmål (PICO), hvor der blev søgt efter både primærlitteratur i perioden fra 2008 til 29. august 2020, og sekundærlitteratur i perioden 2008 til 2019.

Her fandt man for raske børn i alderen 2-6 år (PICO 7)³², at vaccination med en levende svækket influenzavaccine var både sikker og effektiv. For at sikre at dette fortsat er gældende har vi opdateret litteratursøgningen vedr. børn 2-6 år for perioden fra 2019 frem til 20. juni 2022. Søgningen er den samme som foretaget i MTV'en³³, fraset at der kun er søgt i Medline og Embase, og ikke i ClinicalTrials.gov. PICO 7 fremgår af tabel 1.

Tabel 1. PICO 7: Hvad er effekten af vaccination med en levende svækket influenzavaccine til raske børn mellem 2-6 år sammenlignet med ingen vaccine?

Outcomes	Kritisk/Vigtigt
Død (overdødelighed eller verificerede enkeltstående dødsfald)	Kritisk
Alvorlige hændelser (SAE)	Kritisk
Alle indlæggelser	Kritisk
Laboratorieverificeret influenzaindlæggelser	Vigtig
Influenzalungebetændelse	Vigtig
Laboratorieverificeret influenza	Vigtig
Antibiotikaforbrug	Vigtig
Reduktion i indlæggelser og dødelighed relateret til andre risikogrupper (indirekte effekt - flokimmunitet).	Vigtig

Der er i forbindelse med opdateringen foretaget en gennemgang af vurderingen for tiltroen til estimaterne. Opdateringen af tiltroen til estimatet er i overensstemmelse med GRADE metoden og Sundhedsstyrelsens metodehåndbog for udarbejdelsen af Nationale kliniske anbefalinger³⁴.

³² Side 109 i Bilaget til MTV'en: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Medicinsk-teknologivurdering-MTV-af-Inflenzavaccination>

³³ Side 46 i Bilaget til MTV'en: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2021/Medicinsk-teknologivurdering-MTV-af-Inflenzavaccination>

³⁴ Metodehåndbogen: Model for udarbejdelse af Nationale kliniske retningslinjer. Sundhedsstyrelsen. 2017: [Metodehåndbogen: Model for udarbejdelse af Nationale kliniske retningslinjer - Sundhedsstyrelsen](#)

Der er desuden foretaget en systematisk søgning specifikt på outcommet flokimmunitet. Her fandt vi ét systematisk review af Friedman et al fra 2019³⁵. Dette review præsenteres senere i bilaget.

Sammenfatning af evidensgrundlag for vacciner til børn i alderen 2-6 år

Den opdaterede litteratursøgning identificerede et nyt randomiseret studie³⁶. Det samlede evidensgrundlag for spørgsmålet vedrørende effekten af en levende svækket influenzavaccine til børn i alderen to til seks år bygger nu på seks randomiserede studier, i forhold til fem i MTV fra 2021, og fortsat et observationelt studie.

I studierne findes data på de kritiske udfaldsmål; *dødelighed*, forekomst af *alvorlige hændelser* og *alle indlæggelser* samt de vigtige udfaldsmål *laboratorieverificeret 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 væsentligt hos børn i alderen to til seks år (RR: 0.28, 95 % CI: 0,17-0.52), hvilket i absolutte tal svarer til 175 færre tilfælde af laboratorieverificeret influenza (95 % CI: 207 færre til 117 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: 0.68, 95 % CI: 0.14-3.29). 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.

Detaljeret gennemgang af evidensgrundlaget

I det fokuserede spørgsmål undersøges effekten af en levende svækket influenzavaccine til raske børn mellem to til seks år sammenlignet med ingen vaccine.

I den opdaterede søgning identificerede vi et nyt randomiseret studie af Krishnan et al fra 2021. Det samlede evidensgrundlag bygger nu i alt på seks randomiserede forsøg (Krishnan et al 2021; Belsche et al 1998; Belsche et al 2000; Brooks et al 2016; Clover et al 1991; Piedra et al 2002) samt ét observationelt studie (Toback et al 2013). De inkluderede studier med referencer ses i tabel 2. Evidensprofilen ses i tabel 3 (randomiserede studier) og tabel 4 (observationelle studier).

Tabel 2. Inkluderede studier for levende svækket influenzavaccine til raske børn, 2-6 år

³⁵ Friedman L, Renaud A, Hines D et al. Exploring indirect protection associated with influenza immunization – A systematic review of the literature. *Vaccine*. 2019. Issue 49, 2019, Pages 7213-7232, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.09.086>

³⁶ Krishan A, Dar L, Saha S et al. Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines among children in rural India: A 2-year, randomized, triple-blind, placebo-controlled trial- *Plos Medicine*. 2021

Studie	Intervention	Kontrol	Influenzasæson	Alder på deltagere
Belshe 1998	Levende svækket 3-valent vaccine, givet som næsespray	Placebo	1996-1997	1 til 6 år
Belshe 2000	Levende svækket, 3-valent vaccine givet som næsespray	Placebo	1996/97 og 1997/98	To til syv år
Brooks 2016	Levende svækket vaccine givet som næsespray	Placebo	2012-2013	To til fire år.
Clover 1991	2-valent levende svækket influenza-vaccine	<ul style="list-style-type: none"> • 3-valent inaktiveret vaccine • Placebo 	-	3 til 19 år.
Krishnan 2021	Levende sækket influenza vaccine	Placebo	2015/2016	2 til 10 år.
Piedra 2002 (udvidelse af studiet af Belsche et al. (1998))	-	-	-	-
Toback 2013	Levende svækket influenzavaccine	<ul style="list-style-type: none"> • 3-valent inaktiveret vaccine • Ikke-vaccineret deltagere 	-	2 til 5 år

Referencer

- 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.
- Belshe RB, Mendelman PM, Treanor J, King J, Gruber WC, Piedra P, et al. The efficacy of live attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenzavirus vaccine in children. *N Engl J Med.* 1998;338(20):1405-12.
- Brooks WA, Zaman K, Lewis KD, Ortiz JR, Goswami D, Feser J, et al. Efficacy of a Russian-back-bone live attenuated influenza vaccine among young children in Bangladesh: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet Glob Health.* 2016;4(12):e946-e54.
- 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.
- Piedra, Pedro A., et al. "Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preschool-aged children." *Pediatrics* 110.4 (2002): 662-672.
- 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.
- Krishnan, Anand, et al. "Efficacy of live attenuated and inactivated influenza vaccines among children in rural India: A 2-year, randomized, triple-blind, placebo-controlled trial." *PLoS medicine* 18.4 (2021): e1003609

I det nye studie af Krishnan et al 2021 undersøges effekten af hhv. en tre-valent levende svækket influenzavaccine givet som næsespray, en tre-valent inaktiveret influenzavaccine, en inaktiveret poliovaccine og en placebo vaccination givet som næsespray. Der er kun udtaget data for den levende svækket influenzavaccine sammenlignet med placebo. Populationen består af børn i alderen 2-10 år. Der rapporteres på *alvorlige hændelser* og *laboratorieverificeret influenza*.

Alvorlige hændelser

På baggrund af de tre studier hviler evidensgrundlaget nu på, at estimatet *alvorlige hændelser* er ændret fra 1.99 (95 % CI: 0.22-17.75) i MTV fra 2021 til 0.68 (95 % CI 0.14 - 3.29). Populationen er næsten fordoblet fra 2.960 til 4.887, hvilket medfører et snævrere konfidensinterval, der dog stadig ikke er signifikant. I studiet af Belsche et al 1998 vurderes det, at ingen af de fire observerede alvorlige hændelser i vaccinegruppen kan relateres til selve vaccinen (infektion i foden med *Staphylococcus aureus*, mavesmerter, bilulykke og dehydrering). I studiet af Krishnan et al 2021 vurderes det, at ingen af de tre observerede alvorlige hændelser i vaccinegruppen menes at være relateret til vaccinen.

Konklusionen for *alvorlige hændelser* er samlet set uændret i forhold til MTV'en fra 2021. Det vurderes, at influenzavaccination sandsynligvis ikke påvirker forekomsten af alvorlige hændelser i betydelig grad. Tiltroen til estimatet er fortsat moderat, grundet et alvorlig upræcist effekt-estimat. Ud af de tre inkluderede randomiserede forsøg forekommer der alvorlige hændelser i to af studierne.

Laboratorieverificeret influenza

På baggrund af de fem studier hviler evidensgrundlaget nu på, at estimatet for *laboratorieverificeret influenza* er ændret fra 0.23 (95 % CI: 0.07-0.75) i MTV'en fra 2021 til 0.28 (CI 95 % 0.15 - 0.52). Den undersøgte population er steget til 6.602 fra 4.675, hvilket medfører et snævrere konfidensinterval.

Konklusionen for *laboratorieverificeret influenza* er samlet set uændret. Det vurderes, at influenzavaccination sandsynligvis nedsætter laboratorieverificeret influenza væsentligt. Tiltroen til estimatet er fortsat moderat grundet inkonsistens³⁷.

Forekomst af infektioner i de nedre luftveje

I forbindelse med opdateringen af evidensgrundlaget er analysemetoden ændret fra fixed effects til random effects, fordi det ved gennemgangen blev klart, at udfaldsmålet (infektion i nedre luftveje) er blevet målt forskelligt i de to inkluderede studier. Det ene studie målte det som pneumoni, imens det andet studie gav et samlet estimat på bronkitis og hvæsende vejrtrækning. Derfor skal random-effects anvendes, fordi denne model anvendes til at udregne statistik i meta-analyser, når der er metodiske forskelle i mellem de inkluderede studier, herunder hvordan udfaldsmålet er beregnet. Fixed-effects anvendes hvis de inkluderede studier, herunder udfaldsmålene, er stort set identiske. Denne ændring har medført, at estimatet vedr. *forekomst af infektioner i de nedre luftveje* er blevet korrigeret. Estimatet er ændret fra 0.07 (95 % CI: 0.01-0.43) i MTV'en fra 2021 til 0.10 (CI 95 % 0.01 – 1.29). Der ses nu ikke længere nogen signifikant effekt af influenzavaccination for dette outcome. Tiltroen til estimatet er nedgraderet fra moderat til lav grundet inkonsistente resultater og et upræcist effekttestimat.

³⁷ I²-statistikken beskriver den procentvise variation på tværs af studierne, der skyldes heterogenitet snarere end tilfældigheder.

Observationelt studie

Der er ikke foretaget nogen ændringer i vurderingen af evidensen baseret på det observationelle studie af Toback et al 2013. Effekten på indlæggelser og død af alle årsager er fortsat usikkert, se tabel 4.

Tabel 3. Randomiserede forsøg vedr. levende svækket influenzavaccine til raske børn, 2-6 år. Ændringer som følge af opdateringen i forhold til MTV fra 2021 er angivet med gult.

Udfaldsmål	Resultater og målinger	Effektestimater		Tiltro til estimaterne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
		Ingen vaccine	Levende svækket influenzavaccine		
Død af alle årsager (kritisk)	Vi fandt ingen randomiserede kontrollerede forsøg, der belyste dette outcome Data fra observationelle studier er opgivet i tabel 5.				
Alvorlige hændelser (Kritisk)	Relative risiko: 0.68 (CI 95% 0.14 - 3.29) Baseret på data fra 4887 patienter i 3 studier ¹	5 per 1.000	3 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig upræcist effektestimat ²	Inflenzavaccination påvirker sandsynligvis ikke forekomst af alvorlige hændelser i betydelig grad
Indlæggelser af alle årsager (kritisk)	Vi fandt ingen randomiserede kontrollerede forsøg, der belyste dette outcome Data fra observationelle studier er opgivet i tabel 5.				
Laboratorieverificeret influenzaindlæggelser (vigtig)	Vi fandt ingen studier, der belyste dette outcome				
Laboratorieverificeret influenza (Vigtig)	Relative risiko: 0.28 (CI 95% 0.15 - 0.52) Baseret på data fra 6602 patienter i 5 studier ³	243 per 1.000	68 per 1.000	Moderat På grund af alvorlig inkonsistente resultater ⁴	Inflenzavaccination nedsætter sandsynligvis laboratorieverificeret influenza væsentligt.
Inflenzalungebetændelse (Vigtig) (Forekomst af infektion i de nedre luftveje) ³⁸	Relative risiko: 0.10 (CI 95% 0.01 - 1.29) Baseret på data fra 1436 patienter i 2 studier ⁵	16 per 1.000	2 per 1.000	Lav På grund af alvorlig upræcist effektestimat På grund af alvorlig inkonsistente resultater ⁶	Inflenzavaccination påvirker muligvis ikke forekomst af infektion i de nedre luftveje i betydelig grad.
Brug af antibiotika (Vigtig)	Relative risiko: 1.38 (CI 95% 0.81 - 2.34) Baseret på data fra 1602 patienter i 1 studier ⁷	34 per 1.000	47 per 1.000	Meget lav På grund af yderst alvorlig upræcist effektestimat ⁸	Effekten på antibiotika forbrug er usikker.
Tilfælde af anden sygdom hos familiemedlem (vigtig)	Vi fandt ingen studier, der belyste dette outcome				

1. Krishnan 2021, Belshe 2000, Belshe 1998
2. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Bredt konfidensinterval
3. Brooks 2016, Belshe 2000, Belshe 1998, Krishnan 2021, Clover 1991
4. **Inkonsistente resultater: alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj. I²=95 %
5. Clover 1991, Belshe 2000

³⁸ Infektioner i de nedre luftveje var det tætteste, vi kunne komme på influenzalungebetændelse i 2021, hvorfor det er taget med. Det dækker over et samlet estimat for pneumoni, bronkitis og hvæsende vejrtrækning "wheezing".

6. **Upræcist effektestimat: alvorligt.** Bredt konfidensinterval; **Inkonsistente resultater: alvorligt.** Den statistiske heterogenicitet er høj. $I^2=83\%$
7. Piedra 2002
8. **Upræcist effektestimat: meget alvorligt.** Særdeles bredt konfidensinterval, Kun data fra ét studie

Tabel 4. Observationelle studier vedr. levende svækket influenzavaccine til raske børn, 2-6 år.

Udfaldsmål	Resultater og målinger	Effektestimater Ingen vaccine Levende svækket influenza-vaccine	Tiltro til estimerne (at de afspejler den sande effekt i populationen)	Sammendrag
Død af alle årsager (kritisk)	Baseret på data fra 1 studie ³	Der var ingen dødsfald i vaccinationsgruppen. Der var ingen oplysninger om den uvaccinerede gruppe.	Meget lav På grund af meget alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effekt-estimat ⁴	Effekten på død er usikker.
Alvorlige hændelser (Kritisk)	Outcome er belyst i randomiserede kontrollerede forsøg, hvorfor der ikke afrapporteres observationelle studier (se tabel 4)			
Indlæggelser af alle årsager (kritisk)	Baseret på data fra 1 studie ¹	Antallet af indlæggelser inden for 180 dage efter vaccination blev signifikant reduceret efter vaccination med LAIV i 3 sammenligninger; 1) vs uvaccineret kontrol i alderen 24-35 mdr. og 2) vs TIV-vaccinerede for alle aldre, 3) TIV-vaccination for alderen 24-35 mdr.	Meget lav På grund af meget alvorlig risiko for bias, På grund af meget alvorlig upræcist effekt-estimat ²	Effekten på indlæggelser er usikker.
Laboratorieverificeret influenza-indlæggelser (vigtig)	Vi fandt ingen studier, der belyste dette outcome			
Laboratorieverificeret influenza (Vigtig)	Outcome er belyst i randomiserede kontrollerede forsøg, hvorfor der ikke afrapporteres observationelle studier (se tabel 4)			
Influenzalungebetændelse (Vigtig)	Outcome er belyst i randomiserede kontrollerede forsøg, hvorfor der ikke afrapporteres observationelle studier (se tabel 4)			
Brug af antibiotika (Vigtig)	Outcome er belyst i randomiserede kontrollerede forsøg, hvorfor der ikke afrapporteres observationelle studier (se tabel 4)			
Tilfælde af anden sygdom hos familiemedlem (vigtig)	Vi fandt ingen studier, der belyste dette outcome			

1. Toback 2013

2. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Probably misclassification of outcome, missing data, selective out-come reporting and possible residual confounding; **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Intet konfidensinterval

3. Toback 2013

4. **Risiko for bias: meget alvorligt.** Probably misclassification of outcome, missing data, selective out-come reporting and possible residual confounding; **Upræcist effektestimater: meget alvorligt.** Intet konfidensinterval.