folkehelseinstituttet

September 2016

ANBEFALING OM VALG AV TYPE INFLUENSAVAKSINE TIL BARN I RISIKOGRUPPER FOR ALVORLIG INFLUENSASYKDOM

En arbeidsgruppe ved Folkehelseinstituttet ga i september 2014 anbefalinger om valg av type influensavaksine til barn i risikogrupper. I denne rapporten ble levende, attenuert influensavaksine (LAIV) anbefalt som førstevalg til barn i risikogrupper i alderen 2-8 år. På bakgrunn av nye data, er denne anbefalingen i september 2016 endret til at LAIV og inaktivert injeksjonsvaksine bør anses som like effektive for denne aldersgruppen. Dette dokumentet inneholder både rapporten fra 2014 og det nye notatet fra 2016 med begrunnelse for endret anbefaling for barn 2-8 år.

1. Endring i anbefaling vedrørende bruk av influensavaksine til barn – PREPARATVALG, av september 2016
2. Anbefaling om valg av type influensavaksine til barn i risikogrupper, av september 2014

folkehelseinstituttet

September 2016

Endring i anbefaling vedrørende bruk av influensavaksine til barn

- PREPARATVALG

1 Bakgrunn

I følge Folkehelseinstituttets anbefaling om valg av vaksinetype til barn i risikogruppene fra september 2014, gir levende, attenuert vaksine (LAIV) bedre beskyttelse enn inaktivert vaksine for aldersgruppen 2-8 år. Denne vaksinetypen ble derfor anbefalt brukt dersom det ikke foreligger kontraindikasjoner eller andre forhold som taler imot. Anbefalingen var basert på en litteraturgjennomgang av effekt- og sikkerhetsdata for influensavaksiner til barn, og på sammenlignende beskyttelsesstudier mellom LAIV og inaktivert injeksjonsvaksine (TIV) (1). Datagrunnlaget for denne anbefalingen er stort og av god kvalitet, men data er primært hentet fra RCTer - ikke fra observert effekt ved bruk av vaksinen i program.

2 Nye data

Nye data fra effektstudier etter sesonger dominert av H1N1-virus, tyder imidlertid på at effekten mot akkurat dette viruset kan variere mye fra land til land og mellom sesonger. USAs folkehelseinstitutt (CDC) fraråder nå å bruke Fluenz Tetra til barn, grunnet manglende effekt mot H1N1 gjennom flere sesongers bruk i USA (2). Data fra Storbritannia (3, 4) og Finland (5), hvor Fluenz Tetra er en del av barnevaksinasjonsprogrammet, indikerer imidlertid at vaksinen har hatt en moderat effekt mot H1N1-viruset; effektestimatene var her på (46,7-57,6 %), noe som er på samme nivå som beskyttelsen etter vaksinasjon med TIV (6). En nylig publisert studie (cluster randomisert blindet) fra Canada har sett på om LAIV gir bedre beskyttelse enn TIV mot laboratoriebekreftet influensa (7). Studien gikk over tre influensasesonger (2012-2015) og inkluderte 1185 barn fra 3-15 år. Denne studien fant ingen forskjell i effekt mot influensa (A og B) mellom de to vaksinetypene. Resultatene herfra viste imidlertid en noe bedre effekt av TIV mot influensa A, sammenlignet med LAIV. For influensa B var forholdet omvendt.

3 Svakheter ved det nye datagrunnlaget

Studiene på effekt etter sesong er små, med få deltagere. De fleste av studiene har heller ikke delt dataene etter aldersgrupper, og det er dermed vanskelig å se om forskjellene i effekt kan skyldes alderssammensetningen i studiene. Den canadiske studien er gjort i hutterittsamfunn i Alberta og Saskatchewan, men det er ingen grunn til å tro at barn i denne befolkningsgruppen har en annen effekt av LAIV respektive TIV enn andre barn.

4 Endret anbefaling

Datagrunnlaget ansees per i dag som for variabelt til å anbefale denne vaksinen framfor inaktivert injeksjonsvaksine med bedre effekt som begrunnelse. Folkehelseinstituttet endrer derfor anbefalingen om bruk av levende, svekket nasal influensavaksine til barn i risikogruppene i alderen 2-8 år i forhold til tidligere anbefalinger. Vaksinene ansees nå som like effektive. Hvilken vaksine som foretrekkes må vurderes av den enkelte lege og foresatte på individuelt grunnlag.

Tabell 1: Valg mellom levende og inaktivert influensavaksine til barn i risikogrupper

Aldersgruppe	Vaksinevalg
< 6 md	Ingen influensavaksine godkjent
6 - 23 md	Trivalent inaktivert vaksine er eneste godkjente alternativ
2 - 17 år	Forskjellen i effekt mellom levende og inaktivert vaksine varierer fra sesong til sesong og avhenger blant annet av hvilket virus som dominerer, En vaksinetype kan derfor ikke anbefales framfor en annen. Hvilken vaksine som foretrekkes må vurderes av den enkelte lege og foresatte på individuelt grunnlag. Kontraindikasjoner og vaksinasjonsregime er beskrevet ovenfor for hver vaksinetype.

5 Referanser

1. Folkehelseinstitutttet (2014). Anbefaling om valg av type influensavaksine til barn i risikogrupper. Hentet fra: http://www.fhi.no/artikler/?id=111721
2. Grohskopf, L. A., Sokolow, L. Z., Broder, K. R., Olsen, S. J., Karron, R. A., Jernigan, D. B., & Bresee, J. S. (2016). Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. *MMWR Recomm Rep, 65*(5), 1-54. doi: 10.15585/mmwr.rr6505a1
3. Pebody, R., Warburton, F., Ellis, J., Andrews, N., Potts, A., Cottrell, S., . . . Zambon, M. (2016). Effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2015/16 mid-season results. *Euro Surveill, 21*(13). doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.13.30179
4. Public Health England. (2016). Influenza vaccine effectiveness (VE) in adults and children in primary care in the UK: provisional end-of-season results 2015-2016. Retrieved from https://www.gov.uk/government/publications/influenza-vaccine-effectiveness-2015-to-2016-estimates.
5. Nohynek, H. (2016). *Seasonal childhood influenza vaccination - experience from Finland*. Paper presented at the Nordic Vaccine Meeting 2016, Reykjavik, Island. http://www.nvm2016.is/en/node/239
6. Ambrose, C. (2016). *2015-16 US Influenza Vaccine Effectiveness - Influenza Clinical Investigation for Children (ICICLE) Study*. Paper presented at the ACIP June 2016 Meeting, Atlanta, USA. http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2016-06.html
7. Loeb, M., Russell, M. L., Manning, V., Fonseca, K., Earn, D. J., Horsman, G., . . . Pullenayegum, E. (2016). Live Attenuated Versus Inactivated Influenza Vaccine in Hutterite Children: A Cluster Randomized Blinded Trial. *Ann Intern Med*. doi: 10.7326/M16-0513

folkehelseinstituttet

September 2014

Anbefaling om valg av type influensavaksine til barn i risikogrupper

En arbeidsgruppe ved Folkehelseinstituttet har vurdert effekt og sikkerhet av influensavaksinasjon av barn i risikogrupper og gir i denne rapporten anbefalinger om valg av type influensavaksine til denne målgruppen.

Innhold

1 Sammendrag 6

2 Bakgrunn 10

3 Influensa hos barn 10

4 Problemstilling og arbeidsform 11

4.1 Arbeidsgruppens problemstilling 11

4.2 Gruppens sammensetning 11

4.3 Metode 12

5 De to vaksinealternativene 13

5.1 Trivalent inaktivert influensavaksine (TIV) 13

5.2 Levende svekket influensavaksine (LAIV) 13

6 Effekt 15

6.1 Effekt av influensavaksine er utfordrende å studere 15

6.2 Effektstudier for sesonginfluensavaksine til barn 16

6.3 Avtagende effekt av LAIV med økende alder 20

6.4 Effekt ved gjentatt vaksinasjon med LAIV 20

6.5 Oppsummering effekt 21

7 Sikkerhet 22

7.1 Bivirkninger etter vaksinasjon med TIV 22

7.2 Bivirkninger etter vaksinasjon med LAIV 22

7.3 Bivirkninger ved bruk av LAIV til barn med ulike sykdomstilstander 23

7.4 Vaksinevirusutskillelse 25

7.5 Graviditet 26

7.6 Reversering til sykdomsfremkallende virus 26

7.7 Europeiske legemiddelmyndigheters vurdering av datagrunnlaget for pasienter med kroniske sykdommer 26

7.8 Oppsummering sikkerhet 27
8 Humoral versus cellulær immunitet 28
9 Betydningen av administrasjonsform for «compliance» 28
10 Anbefalinger fra andre 28
11 Konklusjon og anbefalinger 32
12 Vedlegg 34
12.1 Kjernespørsmål/PICO: 34
12.2 Søkestrategi 34
12.3 Seleksjonskriterier og flytskjema for inkluderte/ekskluderte publikasjoner 35
12.4 Tabeller over artikler for spesifikke sykdomsgrupper 36
12.5 Ordliste og forkortelser 47
12.6 Interessekonflikter 48
13 Referanser 49

1 Sammendrag

Siden høsten 2013 har det vært to tilgjengelige vaksinetyper mot sesonginfluensa for aldersgruppen 2-17 år på det norske markedet. Det ble derfor behov for en anbefaling om valg av vaksinetype til barn i risikogrupper.

Trivalent inaktivert influensavaksine (TIV) har lenge vært eneste vaksinealternativ mot sesonginfluensa i Norge. TIV er en ikke-levende injeksjonsvaksine som inneholder rensede viruskomponenter fra influensavirus. Nedre aldersgrense er 6 måneder, det er ingen øvre aldersgrense.

Levende svekket influensavaksine (LAIV) inneholder kuldeadapterte, temperaturfølsomme, svekkede (attenuerte) influensavirus og administreres i form av nesespray. LAIV har nedre aldersgrense 2 år og i Norge og resten av Europa er øvre aldersgrense 18 år. Vaksinen ble tilgjengelig i Norge høsten 2013, men tilsvarende vaksine har vært brukt i USA siden 2003.

En arbeidsgruppe ved Folkehelseinstituttet har vurdert effekt og sikkerhet for bruk av LAIV til barn, med fokus på risikogruppene. Funnene er vurdert opp mot eksisterende kunnskap om effekt og sikkerhet for vaksinasjon med TIV i samme aldersgrupper.

Effekt

Hos friske barn i aldersgruppen 2 til 16 år viste en metaanalyse utført av Cochrane-samarbeidet en vaksineeffekt mot laboratoriebekreftet influensa på 80 % etter vaksinasjon med LAIV og 59 % etter vaksinasjon med inaktiverte vaksiner.

For friske barn og barn med astma, hvesende respirasjon (*wheezing*) eller residiverende luftveisinfeksjon, viser studiene arbeidsgruppen har gjennomgått at LAIV gir en bedre beskyttelse mot influensa enn inaktivert vaksine i aldersgruppen 2-8 år. I sammenlignende studier er det sett 30-50 % færre influensaepisoder hos barn som var vaksinert med LAIV enn hos dem som fikk inaktivert vaksine.

Med unntak av disse studiene, er det ikke gjort store beskyttelsesstudier for bruk av LAIV til barn i andre medisinske risikogrupper. For sykdomstilstander som cystisk fibrose, HIV og ulike kreftsykdommer, finnes det likevel enkelte studier for bruk av LAIV hos barn. Antall studiedeltagere er imidlertid få og det er hovedsakelig brukt surrogatendepunkter (korrelat til beskyttelse) som ikke er ansett som dekkende effektmål for LAIV. Vurderingen av effekt av influensavaksine hos barn i risikogruppene må derfor i stor grad baseres på data fra studier av friske barn.

Arbeidsgruppen legger til grunn at effektdata for bruk av LAIV til friske barn og barn med astma, wheezing eller residiverende luftveisinfeksjon er overførbare til andre barn i risikogrupper uten immunsuppresjon, da disse forventes å ha et immunforsvar som gir tilsvarende respons på vaksinen.

Sikkerhet

Typiske bivirkninger etter vaksinasjon med TIV er lokalreaksjon med rødhet, ømhet og/eller hevelse på injeksjonsstedet. Allmennsymptomer med feber, muskelsmerter og generell uvelhetsfølelse er også vanlig.

De vanligste bivirkningene til LAIV er nesetetthet/rennende nese. Dette er knyttet til administrasjonsform og replikasjon av vaksinevirus lokalt i øvre luftveier. Andre relativt vanlige symptomer er hodepine, sykdomsfølelse, muskelsmerter, manglende appetitt og feber. Hvesende respirasjon er rapportert, særlig hos barn under to år. Dette er årsaken til vaksinens nedre aldersgrense og til at den ikke bør gis til barn med alvorlig astma og aktivt pustebesvær.

Siden LAIV er en levende svekket vaksine skal den ikke gis til personer med klinisk immunsuppresjon på grunn av risiko for alvorlig vaksinevirusinfeksjon.

Datagrunnlaget for vurdering av sikkerhet baseres hovedsakelig på studier utført på friske barn og barn med astma. Også de store post-marketingundersøkelsene av sikkerhet som hittil er gjort, er hovedsakelig basert på data fra friske barn. Det er derfor lite sikkerhetsdata for bruk av LAIV hos barn som tilhører de ulike risikogruppene som anbefales influensavaksine.

For noen av risikogruppene finnes det studier som inkluderer sikkerhetsdata for bruk av LAIV, men på grunn av svært få studiedeltagere bidrar de lite til kunnskapen om bivirkningsrisikoen for den enkelte pasientgruppe. Sikkerhetsdata fra disse studiene samsvarer imidlertid med det som er vist i de store studiene av friske barn.

I tillegg til sikkerhetsdata fra kliniske studier, har arbeidsgruppen lagt vekt på sikkerhetsdata fra store post-marketingstudier og Europeiske legemiddelmyndigheters (EMAs) samlede vurderinger av alle tilgjengelige sikkerhetsdata. EMA forventer samme sikkerhetsprofil av LAIV hos barn i risikogruppene uten immunsuppresjon som hos friske barn.

Arbeidsgruppen vurderer samlet sett risikoen for ikke-erkjente bivirkninger i risikogrupper uten immunsuppresjon for å være lav.

Konklusjon og anbefalinger

Barn i risikogrupper er spesielt utsatt for alvorlige komplikasjoner av influensainfeksjon og bør derfor tilbys de forebyggende tiltak som er mest effektive i å redusere denne risikoen. Arbeidsgruppen er enstemmig i sine konklusjoner som gjengis i tabell 1.

Tabell 1. Anbefalt vaksinetype mot sesonginfluensa.

Aldersgruppe	Tilgjengelige vaksinetyper	Anbefalt vaksine*	Kommentar
6 md - 23 md	TIV	TIV	TIV eneste vaksinealternativ for aldersgruppen
2-8 år	LAIV TIV	**LAIV** eller TIV	• For aldersgruppen 2-8 år er det vist bedre beskyttelse av LAIV enn av TIV. LAIV er derfor å foretrekke i denne aldergruppen dersom det ikke er kontraindikasjoner, eller andre forhold som taler mot bruk av denne vaksinen**
9-17 år	LAIV TIV	LAIV eller TIV	• For aldersgruppen 9-17 år er forskjellene i effekt mellom LAIV og TIV mindre enn for aldersgruppen 2-8 år
≥ 18 år	TIV	TIV	TIV eneste vaksinealternativ for aldersgruppen

*** Gjelder personer i risikogruppene uten kontraindikasjoner mot vaksinen.**
****Slike forhold kan være av praktisk eller økonomisk art, preferanser hos pasient og foreldre.**

Tabell 2. Kontraindikasjoner og forsiktighetsregler for de ulike influensavaksinetypene

	TIV	LAIV
Nedre aldergrense	6 måneder	24 måneder
Kontraindikasjoner	*Fra preparatomtalen:* • Overfølsomhet mot egg eller andre innholdsstoffer i vaksinen*. • Akutt infeksjon med feber >38 °C	*Fra preparatomtalen:* • Overfølsomhet mot egg eller andre innholdsstoffer i vaksinen* • Akutt infeksjon med feber >38 °C • Bruk av acetylsalisylsyre-preparater • Klinisk nedsatt immunforsvar på grunn av sykdom eller immunosuppressiv behandling • Graviditet
Forsiktighetsregler	Antistoffrespons hos pasienter med immunsuppresjon kan være utilstrekkelig	• Alvorlig astma eller aktivt pustebesvær** • Ubehandlede kraniofaciale misdannelser** • Mulig smitte av vaksinevirus: Vaksinerte bør om mulig unngå kontakt med alvorlig immunsvekkede personer. Risikoen anses som lav.
Kommentar		LAIV er ikke kontraindisert for personer med asymptomatisk HIV-infeksjon eller personer som får topikale/inhalerte kortikosteroider eller lavdose systemiske kortikosteroider, eller for dem som får kortikosteroider som erstatningsterapi, f. eks. for binyresvikt.

* Arbeidsgruppen anser at dette hovedsakelig gjelder alvorlig straksallergisk reaksjon på tidligere dose av samme vaksine eller alvorlig straksallergisk reaksjon mot egg eller andre innholdsstoffer i vaksinen.

** Arbeidsgruppen anbefaler at LAIV ikke brukes til barn med alvorlig astma, aktivt pustebesvær og/eller kraniofaciale misdannelser.

Tabell 3. Dosering av sesonginfluensavaksine ut fra alder og tidligere vaksinasjon

TIV	LAIV
To doser med intervall på minst 4 uker til barn under 9 år som ikke tidligere er vaksinert mot sesonginfluensa. Alle andre skal ha én dose. • For barn i alder 6 – 36 måneder anbefales dose på 0,25 ml (halv dose). • For barn over 36 måneder og voksne anbefales dose på 0,5 ml (full dose). Vaksinering mot sesonginfluensa gjentas årlig	To doser med intervall på minst 4 uker til barn under 9 år som ikke tidligere er vaksinert mot sesonginfluensa. Alle andre opp til 18 år anbefales én dose (0,1 ml i hvert nesebor, totalt 0,2 ml.) Vaksinering mot sesonginfluensa gjentas årlig

2 Bakgrunn

I Norge anbefales årlig vaksinering med sesonginfluensavaksine til barn og voksne med økt risiko for alvorlige komplikasjoner og død ved influensavirusinfeksjon (risikogrupper). Fram til høsten 2013 har trivalent, inaktivert vaksine (TIV) vært eneste tilgjengelige vaksinetype mot sesonginfluensa på det norske markedet. Levende svekket (attenuert) influensavaksine (LAIV) i form av nesespray kom på markedet i Norge i 2013. Vaksinen er godkjent for bruk på barn og ungdom fra og med 24 måneder til og med 17 år. Etter at LAIV ble godkjent til bruk hos barn i Norge oppsto et behov for en anbefaling om valg av vaksinetype til barn i risikogruppene.

3 Influensa hos barn

Flere internasjonale publikasjoner viser at sykdomsbyrden av influensa er høyere hos barn enn hos voksne, med høyest forekomst av alvorlig sykdom hos barn under 2 år [1, 2]. Barn med underliggende sykdom (risikogrupper) har en ytterligere forhøyet risiko for alvorlig sykdomsforløp av influensa [3-5].

Boks 1:
Barn med følgende sykdommer/tilstander anbefales årlig sesonginfluensavaksine:

- 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 infeksjonsresistens
- svært alvorlig fedme (BMI over 40)
- annen alvorlig og/eller kronisk sykdom der influensa utgjør en alvorlig helserisiko, etter individuell vurdering av lege

Norge har i likhet med mange europeiske land ikke anbefalinger om sesonginfluensavaksine til barn utenfor risikogruppene. Dette skyldes blant annet at det er sparsomt med data for sykdomsbyrden av alvorlig influensa i Norge. Slike data er nødvendige for å kunne vurdere om sykdomsbyrden av influensa er så stor blant friske norske småbarn at nytten av vaksinasjon er større enn mulige immunologiske gevinster ved å gjennomgå selve sykdommen. Et overvåkingssystem som vil fremskaffe data om sykdomsbyrden av influensa i spesialisthelsetjenesten i Norge er under oppbygging.

For barn i risikogruppene (se boks 1) er risikoen for alvorlig sykdomsforløp og komplikasjoner av sesonginfluensa forhøyet, noe som tilsier årlig vaksinering av disse gruppene. For nærmere omtale av risikogrupper og andre målgrupper for influensavaksine, se «Notat – målgrupper for influensa-vaksinasjon sesongen 2014/2015» [6]. For ytterlig omtale av influensa, se Smittevernboka [7].

4 Problemstilling og arbeidsform

4.1 Arbeidsgruppens problemstilling

Med tilgang til to prinsipielt ulike sesonginfluensavaksiner for barn fra høsten 2013, oppsto et behov for en anbefaling om valg av vaksinetype. En arbeidsgruppe ved Folkehelseinstituttet har derfor hatt i oppgave å vurdere effekt og sikkerhet for bruk av LAIV hos barn, med fokus på risikogruppene. Funnene skulle vurderes opp mot eksisterende kunnskap om effekt og sikkerhet for vaksinasjon med TIV i samme aldersgrupper. På bakgrunn av dette skulle arbeidsgruppen gi en anbefaling om valg av vaksinetype til barn i risikogruppene i alderen 2-18 år.

Arbeidsgruppen skulle ikke vurdere aspekter vedrørende generell influensavaksinasjon av friske barn. Den skulle heller ikke vurdere økonomiske kost/nytte-effekter ved de ulike vaksinealternativene.

4.2 Gruppens sammensetning

Kunnskapsgruppen for influensavaksine ved Folkehelseinstituttet består av fagpersoner fra ulike avdelinger ved Divisjon for smittevern (Tabell 4.1). Disse har kompetanse innenfor feltene vaksinasjon, immunologi, virologi og infeksjonsovervåking. Gruppen har som oppgave å løpende vurdere ulike faglige aspekter ved influensavaksinasjon. I 2014 har vurdering av hvilken type influensavaksine som bør anbefales til barn i risikogrupper vært det prioriterte fokusområdet for arbeidsgruppen.

Tabell 4.1. Arbeidsgruppens medlemmer

Navn	Tittel	Avdeling
Olav Hungnes	Seniorforsker	Avdeling for virologi
Susanne Dudman	Overlege	Avdeling for virologi
Siri Schøyen Seterelv	Lege	Avdeling for infeksjonsovervåking
Ragnhild Tønnessen	Seniorrådgiver	Avdeling for infeksjonsovervåking
Siri Mjaaland	Seniorforsker	Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi
Fredrik Oftung	Seniorforsker	Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi
Berit Sofie Wiklund	Seniorrådgiver	Avdeling for vaksine; vaksineforsyningen
Kjersti Rydland	Seniorrådgiver	Avdeling for vaksine
Birgitte Klüwer	Rådgiver	Avdeling for vaksine
Anna Hayman Robertson	Seniorrådgiver	Avdeling for vaksine
Marianne Bergsaker	Overlege	Avdeling for vaksine
Lill Trogstad	Seniorrådgiver	Avdeling for vaksine
Elmira Flem	Overlege	Avdeling for vaksine
Ellen Furuseth	Lege, arbeidsgruppens leder	Avdeling for vaksine

4.3 Metode

Vurderingene i denne rapporten er basert på:

- Gjennomgang av nasjonale anbefalinger om bruk av influensavaksine fra Storbritannia, Tyskland, Frankrike, Nederland, Sverige, Danmark, Finland, USA og Canada
- Sentrale dokumenter om influensavaksinasjon av barn fra WHO og ECDC
- Tilgjengelig produktinformasjon om vaksinene, godkjent av Statens legemiddelverk (SLV) og Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA)
- Vitenskapelige publikasjoner fra systematisk litteratursøk i *Medline* utført 11. juni 2014
- Referansesøk; gjennomgang av referanselister i inkluderte publikasjoner

4.3.1 Litteratursøk

Kunnskapsgruppens problemstilling ble formulert som et spørsmål og systematisert i PICO-format. Dette dannet utgangspunktet for oppbygging av søkestrategi og utforming av inklusjons- og eksklusjonskriterier (vedlegg, 12.1).

Spørsmålet som skulle besvares var hvorvidt tilgjengelig evidens for effekt og sikkerhet ved bruk av LAIV versus TIV til barn i alderen 2-18 år i risikogruppene gir grunnlag for å endre gjeldende anbefaling om at barn i risikogruppene årlig bør vaksineres med inaktivert sesonginfluensavaksine (TIV).

Det var ønskelig at anbefalingene skulle være klare til influensasesongen 2014/2015. For å nå dette målet ble litteratursøket (vedlegg, 12.2) begrenset til én database (*Medline*) og avgrenset til engelskspråklige publikasjoner. Sentrale kliniske studier for bruk av LAIV (tilsvarende den vaksinen som nå er tilgjengelig i Norge) ble gjort siste halvdel av 1990-tallet og tidlig på 2000-tallet, i forkant av markedsføringstillatelsen i USA i 2003. Referanser fra før 1995 ble derfor ekskludert. De fleste publikasjoner vedrørende den russiske varianten av LAIV (se kapittel 5.2) ble dermed utelatt. Det ble ikke lagt inn begrensninger for populasjonen i søket, hverken på alder eller risikogrupper. Dette for å favne litteratur på mulige sikkerhetssignaler dersom disse skulle komme til syne kun i enkelte subpopulasjoner eller aldersgrupper.

Litteratur på henholdsvis effekt og sikkerhet av vaksinene i særskilte risikogrupper var det sentrale. For effektdata var særlig *head-to-head*-studier (randomiserte klinisk kontrollerte studier der de to vaksinetypene testes mot hverandre i samme populasjon og sesong) av interesse. Tilfanget av denne type studier er imidlertid begrenset, placebokontrollerte studier ble derfor også vurdert for inklusjon. Angående litteratur på risikogruppene spesielt, samt sikkerhetsdata generelt, ønsket kunnskapsgruppen å se nærmere på all tilgjengelig litteratur for å få et bilde av den samlede evidensen på området. Til sist ble også sentral støttelitteratur som oversiktsartikler og retningslinjer/anbefalinger fra andre land og organisasjoner inkludert.

Litteratursøket ga 453 treff. Søkeresultatene ble gjennomgått og sortert av to av kunnskapsgruppens medlemmer i henhold til de angitte inklusjons- og eksklusjonskriterier (vedlegg, 12.3). På bakgrunn av tittel og sammendrag ble 318 publikasjoner, herunder 10 duplikater, ekskludert i første seleksjonsrunde. I andre seleksjonsrunde ble de 135 gjenværende artiklene sortert i fem grupper til

videre gjennomgang. Publikasjonene vedrørende effekt og sikkerhet for spesifikke risikogrupper er presentert i kapittel 12.4, se tabell 12.1 og 12.2.

5 De to vaksinealternativene

Tre typer influensavirus kan gi sykdom hos mennesker: A, B og C. Type C har liten klinisk betydning, mens type A og B er opphav til større eller mindre epidemier [8].

Hvert år er det som oftest én eller to undertyper av influensa A-virus og én eller to linjer (eng. «*lineages*») av influensa B-virus i omløp. De to linjene av influensa B-virus er nærmere i slekt med hverandre enn de to undertypene av influensa A-virus. Influensavaksinene har derfor inneholdt to stammer (undertyper) av influensa A-virus (en H1N1-stamme og en H3N2-stamme) og kun én stamme av type B virus. De to B-linjene har utviklet seg mot stadig mer begrenset immunologisk kryssreaktivitet, og derfor har tidligere utvalgt B-stamme i vaksinen ikke alltid matchet den mest dominerende sirkulerende B-stammen [9]. Tetravalente influensavaksiner (eng. *«quadrivalent»)* som dekker begge B-linjene (både B/Victoria- og B/Yamagata-linje) er både for levende nasal og inaktivert type derfor i ferd med å overta for de trivalente influensavaksinene.

Alle influensavirusene nevnt over endrer seg over tid. For å opprettholde effekten mot sirkulerende stammer må derfor virusstammene som brukes i vaksinen også erstattes med nyere stammer fra tid til annen. Det er WHO som gir anbefaling om den årlige virussammensetningen for både trivalente og tetravalente vaksiner. Virussammensetningene er basert på hvilke stammer som er samlet inn og sendt til WHOs influensalaboratorier av nasjonale influensasentre i hele verden i løpet av foregående influensasesong. På grunn av at produksjonstiden for vaksine er lang, bestemmes virussammensetningen mange måneder før influensasesongen starter. I enkelte år har det forekommet at forskjellen på sirkulerende virus og vaksinestamme har vært så stor at det har gått ut over vaksinens beskyttende effekt.

For sammenlikning av hovedkarakteristika for trivalent, inaktivert sesonginfluensavaksine (TIV) og levende svekket (attenuert) influensavaksine (LAIV), se tabell 5.1.

5.1 Trivalent inaktivert influensavaksine (TIV)

Inaktivert influensavaksine (monovalent) ble utviklet allerede på 1940-tallet. I takt med økende kunnskap om sirkulerende influensavirus ble flere stammer lagt til i vaksinene, og fra 1970-tallet har det vært utstrakt bruk av trivalent inaktivert influensavaksine på verdensbasis [10]. Vaksinen består av virusdeler eller rensede viruskomponenter (splittvaksiner og overflateantigenvaksiner) fra inaktiverte (ikke-levende) virus. Virus dyrkes i befruktede hønseegg eller i cellekultur og inaktiveres (vanligvis med formalin). TIV gis med sprøyte intramuskulært eller dypt subkutant. Fra høsten 2015 forventes det at trivalent inaktivert vaksine erstattes av tetravalent inaktivert vaksine.

5.2 Levende svekket influensavaksine (LAIV)

Trivalent LAIV kom på markedet i Norge i 2013. Tilsvarende vaksine har vært brukt i USA siden 2003. En annen type nasal LAIV har vært brukt i Russland i over 50 år, men med andre influensavirusstammer som utgangspunkt enn de som nå brukes i LAIV i Europa og USA. LAIV gis i form av nesespray og inneholder kuldeadapterte, temperaturfølsomme, svekkede (attenuerte)

influensavirus. Vaksinevirusene er fremstilt i VERO-celler ved hjelp av revers genteknologi og deretter dyrket i befruktede hønseegg. Virus replikerer i det kjølige miljøet i neseslimhinnen, men ikke ved vanlig kroppstemperatur i nedre luftveier. Fra høsten 2014 vil det være tetravalent LAIV (Q/LAIV) som tilbys i Norge.

Tabell 5.1. Sammenlikning av hovedkarakteristika for trivalent, inaktivert sesonginfluensavaksine (TIV) og levende svekket sesonginfluensavaksine (LAIV)

Vaksinetype	TIV	LAIV
Levende/ikke levende	Ikke-levende	Levende
Administrasjon	Injeksjon	Nesespray
Nedre aldergrense	6 måneder	24 måneder
Øvre aldersgrense	Ingen	18 år
Kontraindikasjoner	*Fra preparatomtalen[11-13] :* • Overfølsomhet mot egg eller andre innholdsstoffer i vaksinen*. • Akutt infeksjon med feber >38 °C	*Fra preparatomtalen [14] :* • Overfølsomhet mot egg eller andre innholdsstoffer i vaksinen* • Akutt infeksjon med feber >38 °C • Bruk av acetylsalisylsyre-preparater • Klinisk nedsatt immunforsvar på grunn av sykdom eller immunosuppressiv behandling • Graviditet
Forsiktighetsregler	Antistoffrespons hos pasienter med immunsuppresjon kan være utilstrekkelig.	• Alvorlig astma eller aktivt pustebesvær** • Ubehandlede kraniofaciale misdannelser** • Mulig smitte av vaksinevirus: Vaksinerte bør om mulig unngå kontakt med alvorlig immunsvekkede personer. Risikoen anses som lav.
Dosering	To doser med intervall på minst 4 uker til barn under 9 år som ikke tidligere er vaksinert mot sesonginfluensa. Alle andre skal ha én dose. • For barn i alder 6 – 36 måneder anbefales dose på 0,25 ml (halv dose) • For barn over 36 måneder og voksne anbefales dose på 0,5 ml (full dose) Vaksinering mot sesonginfluensa gjentas årlig.	To doser med intervall på minst 4 uker til barn under 9 år som ikke tidligere er vaksinert mot sesonginfluensa. Alle andre opp til 18 år anbefales én dose (0,1 ml i hvert nesebor, totalt 0,2 ml.). Vaksinering mot sesonginfluensa gjentas årlig.

Typiske bivirkninger	• Lokalreaksjon med rødhet, ømhet og/eller hevelse på injeksjonsstedet (hos 5 – 20 %) • Allmennsymptomer med feber, muskelsmerter og generell uvelhetsfølelse (hos 1 – 10 %) Se preparatomtaler for utfyllende oversikt [11-14].	• Nesetetthet (hos >10 %), rennende nese • Hodepine, sykdomsfølelse, muskelsmerter, manglende appetitt • Feber over 38 °C (hos > 1 %) Hvesende respirasjon er rapportert, særlig hos barn under to år. Se preparatomtale for utfyllende oversikt [9]
Effekt (beskyttelse mot laboratoriebekreftet influensa)	Effekt varierer med alder. TIV gir opp mot 70-90 % effekt hos friske voksne under 65 år i sesonger der vaksinen treffer godt [2, 8]. TIV gir mindre effekt hos de yngste barna, hos eldre og pasienter i ulike risikogrupper. • Hos friske barn i aldersgruppen 2-16 år er det vist effekt mot laboratoriebekreftet influensa på 59 % [15]. • Hos barn < 2 år er det usikker effekt	Effekt varierer med alder LAIV gir opp mot 60-90 % effekt, best er effekten hos barn. • Hos friske barn i aldersgruppen 2-16 år er det vist effekt mot laboratoriebekreftet influensa på 80% [15] • LAIV gir dårligere beskyttelse hos voksne enn hos barn, trolig fordi eksisterende immunitet i noen grad inaktiverer vaksinevirus
Graviditet	Anbefales til gravide i 2. og 3. trimester. Kan vurderes i 1. trimester dersom den gravide har annen tilleggsrisiko	Kontraindisert til gravide.
Annet		Vaksinevirusutskillelse (*shedding*) en ukes tid eller mer etter vaksinasjon er vanlig.

*** Arbeidsgruppen anser at dette hovedsakelig gjelder alvorlig straksallergisk reaksjon på tidligere dose av samme vaksine eller alvorlig straksallergisk reaksjon mot egg eller andre innholdsstoffer i vaksinen.**
**** Arbeidsgruppen anbefaler at LAIV ikke brukes til barn med alvorlig astma, aktivt pustebesvær og/eller kraniofaciale misdannelser.**

6 Effekt

6.1 Effekt av influensavaksine er utfordrende å studere

En rekke faktorer gjør det utfordrende å studere effekt av influensavaksiner. Siden influensavirus stadig endrer seg, kan vaksinens treffsikkerhet med tanke på å oppnå beskyttelse mot de sirkulerende virusstammene variere fra år til år. Størrelsen på utbruddene varierer også, og hvilket virus som dominerer i den enkelte sesong kan variere mellom land. Immunitet fra tidligere gjennomgått influensasykdom er en faktor som kan påvirke vaksineeffekten. Dette gjør det vanskelig

å sammenlikne og å tolke resultater fra studier gjort i ulike sesonger og på ulike steder. Mangel på sikre overvåkingssystemer for sykdomsforekomst gir også utfordringer i studier av effekt av influensavaksine (observasjonsstudier).

Effekt av influensavaksine kan måles direkte i form av redusert sykdomsbyrde, eller indirekte ved immunogenisitetsstudier (korrelater til beskyttelse brukt som surrogatmål for effekt). Immunisering med TIV stimulerer humoral immunitet som gir dannelse av antistoffer mot virusets overflateproteiner, spesielt hemagglutinin (HA). Hemagglutinasjonsinhibisjonstest (HAI) benyttes for å måle antistofftiter mot HA. HAI-titer på ≥ 1:40 regnes for å være korrelert med beskyttelse etter vaksinasjon med TIV. HAI-titer på ≥ 1:40 målt etter vaksinering med LAIV vil på samme måte kunne brukes som korrelat til beskyttelse, men lave antistoffnivåer er ikke ensbetydende med manglende beskyttelse etter vaksinasjon med LAIV. Dette er vist i flere studier og skyldes at LAIV i tillegg til å stimulere humoral respons også stimulerer den cellulære immunresponsen og slimhinneantistoffer (IgA) [16-18]. Disse to responsene måles ikke med HAI-test på blodprøver. Effekten av LAIV kan derfor potensielt undervurderes dersom kun denne testen brukes for å vurdere effekt når man sammenligner de ulike vaksinetypene.

Sykdomsbyrde kan måles på ulike måter. Laboratoriebekreftet influensa er gjerne ansett som gullstandard. Andre mål kan være innleggelser i sykehus og dødsfall forårsaket av influensa, samt klinisk diagnose «influensalignende sykdom» (ILS) i primærhelsetjenesten. Alle mål på sykdomsbyrde som ikke inkluderer laboratoriebekreftet influensa har en stor grad av usikkerhet knyttet til om det er influensa eller annen infeksjon som er årsak til sykdomstilstanden.

Det ideelle studiedesignet er store, randomiserte, kliniske kontrollerte studier (RCTer) der de vaksinerte sammenliknes enten med en gruppe som får placebo eller en annen type aktuell influensavaksine (*head-to-head*). Før en vaksine godkjennes må produsenten som utvikler vaksinen vise til resultater fra denne type studier. For å kunne si noe sikkert både om effekt og bivirkninger, må studiene være store, med flere tusen deltagere. Slike studier gjøres hovedsakelig på friske forsøkspersoner. Siden influensavaksine allerede anbefales til personer i risikogrupper, vil det være problematisk å gjøre studier der pasienter med økt risiko for alvorlig influensa randomiseres til placebo. Kunnskap om bruk av influensavaksine til pasienter med ulike sykdomstilstander er derfor begrenset. Der det finnes, er studiene vanligvis små og bruker korrelater for beskyttelse. Vurderingen av effekt av influensavaksine hos barn i risikogruppene må derfor i stor grad baseres på data fra studier utført på friske barn.

6.2 Effektstudier for sesonginfluensavaksine til barn

6.2.1 Funn fra systematiske oversikter

Større beskyttelsesstudier der laboratoriebekreftet influensa er brukt som effektmål etter vaksinering med LAIV er først og fremst gjort hos friske barn, men det finnes også større studier av LAIV til barn med astma, hvesende respirasjon (*wheezing*) eller residiverende luftveisinfeksjon.

Jefferson et al. fra Cochrane-samarbeidet publiserte i 2012 en metaanalyse over studier som omhandler influensavaksinering av friske barn [15]. Litteratursøket ble utført i november 2011, og ett av målene var å identifisere, vurdere og sammenligne studier av vaksineeffekt hos friske barn under

16 år. Studier av barn med kronisk sykdom, risikotilstander og/eller immunsvekkelse ble ekskludert fra analysen. Analysene favnet ulike varianter av influensavaksine, herunder LAIV og inaktiverte vaksiner (IV). Effekt av LAIV og IV ble målt hver for seg og ikke direkte mot hverandre (*head-to-head*). Ut fra metaanalyse av RCTer fant man at LAIV ga bedre beskyttelse mot laboratoriebekreftet influensa («*vaccine efficacy*» (VE) = 80 %, Risk Ratio (RR):0,20; 95 % konfidensintervall (KI) 0,13 til 0,32)) enn inaktiverte vaksiner (VE = 59 %, RR: 0.41; 95 % KI 0,29 til 0,59) hos barn fra 2 til 16 år. For inaktiverte vaksiner fant man at for barn yngre enn 2 år var ikke vaksinasjon mer effektiv enn placebo (RR:0,55; 95 % KI 0,18-1,69), men dette var bare basert på én studie der studiedeltakerne kun var gitt én dose TIV (ved førstegangsvaksinasjon av barn i denne aldersgruppen anbefales 2 doser). For LAIV ble det funnet bedre effekt ved bruk av to doser (VE = 89 %, RR: 0,11; 95 % KI 0,04 til 0,26) sammenliknet med én dose (VE = 77 %, RR: 0,23; 95 % KI 0,12 til 0,47). For IV kunne man ikke vurdere om to doser ga bedre effekt enn én, da alle studiene inkludert i analysen hadde brukt en dose.

Den tyske vaksinasjonskomitéen (*German Standing Committee on Vaccination*, STIKO) gjorde i 2013 en metaanalyse av data fra to randomiserte studier som direkte sammenligner LAIV og TIV hos barn ≤ 6 år og fant at den beskyttende effekten av LAIV mot laboratoriebekreftet influensa var 53 % [95 % konfidensintervall (KI): 45-61 %] høyere enn for TIV [19]. En lignende studie hos personer i alderen 6-17 år viste en 32 % (95 % KI: 3-52 %) høyere effekt av LAIV. Kvaliteten på dokumentasjonen for en overlegen beskyttende effekt av LAIV mot alle relevante kliniske utfall ble vurdert som «moderat» for barn i alderen 2-6 år og «lav» for aldersgruppen 7-17 år.

Cates og Rowe fra Cochrane-samarbeidet publiserte i 2013 en systematisk gjennomgang av studier som omhandler influensavaksinering av astmapasienter [20]. Litteratursøket ble sist oppdatert i november 2012. De inkluderte RCTer som viste data for effekt og sikkerhet ved influensavaksinering av barn over 2 år, og voksne med astma. Totalt 18 publikasjoner ble inkludert ved siste oppdatering. For like vaksinetyper ble det gjennomført metaanalyser. Forfatterne hadde fokus på effektmål relatert til pasientenes astma og så på utfall som astmaforverring (exacerbasjoner), sykehusinnleggelse, lungebetennelse, astmasymptomscore, lungefunksjonsmålinger (PEF/ FEV1), antall polikliniske besøk på grunn av astma, behov for akuttbehandling med prednisolon etter vaksinering og mortalitet. De konkluderte med at risikoen for en astmaforverring etter vaksinering mot sesonginfluensa (gjaldt alle typer vaksine som inngikk i analysen, hovedsakelig inaktivert vaksine) er liten for voksne og barn over tre år. De fant ingen studier som klart viste at det å vaksinere barn eller voksne med astma mot sesonginfluensa har noen signifikant effekt på risikoen for astmaforverring i påfølgende influensasesong (4 % risikoreduksjon, men KI fra - 0.05 % til 9 % reduksjon). En studie indikerte at livskvalitetsscoren i influensasesongen kunne være noe bedre hos dem som var vaksinert.

For enkeltstudier av vaksineeffekt hos barn med astma som er vaksinert med LAIV, se kapittel 6.2.2 og tabell 12.1.

Tabell 6.1. Systematiske oversikter for effekt av sesonginfluensavaksine til barn

Review	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Utfall	Resultat
Jefferson et al. *Vaccines for preventing influenza in healthy children*, 2012 [15]	Review, meta-analyse, RCTer	Friske barn < 16 år*	LAIV	Placebo eller ingen intervensjon	Laboratorie-bekreftet influensa	• Hos friske barn ≥ 2 år til 16 år: VE = 80 %. • Ingen brukbare studier av barn <2 år
			IV	Placebo eller ingen intervensjon	Laboratorie-bekreftet influensa	• Hos friske barn ≥ 2 år til 16 år: VE = 59 % • Barn < 2 år: vaksine ikke mer effektiv enn placebo
			LAIV Én dose/ to doser	Placebo	Laboratorie-bekreftet influensa	• LAIV: VE = 81 % • Én dose: VE = 77 % • To doser: VE = 89 %
			IV Én dose	Placebo	Laboratorie-bekreftet influensa	• IV: VE = 64 %
Falkenhorst et al. *Background paper to the recommenddation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany*, 2013 [19]	Review; *head-to-head*-RCTer og støtte-litteratur. Meta-analyse av 2 *head-to-head* RCTer på barn < 6 år	Barn 6-71 mnd med tilbake-vendende luftveis-infeksjon eller «history of wheezing»; barn 6-17 år med astma	LAIV	TIV	Laboratorie-bekreftet influensa**	Relativ effekt, LAIV vs TIV • Barn < 6 år (N = 10 500): RR = 0.47 [0.39-0.55]; VE = 53 % • *[Barn 2-6 år fra oven-nevnte studier (N = 5 775): VE = 53 %; se [21]* • Barn 6 -17 år (N = 2211): RR = 0.68 [0.48-0.97]; VE = 32 %
Cates & Rowe, *Vaccines for preventing influenza in people with asthma*, 2013 [20]	Review, meta-analyse, RCTer Formål : vurdere vaksine-effekt på astmafor-verring	Barn og/eller voksne med astma	Alle typer sesong-influensa-vaksine	Placebo	• Astma-forverring • Sykehus-innleggelse • Pneumoni • Astmasym-ptomscore • Lunge-funksjon • Polikliniske besøk • Behov for akuttbehan dling etter vaksinering • Mortalitet	Usikker effekt av sesonginfluensa-vaksinering (alle typer vaksine) av astma-pasienter, dersom målet er å beskytte mot astmaforverring. Vurderingen av effekt av influensavaksinering hos barn med astma baseres på én studie som sammenliknet TIV mot placebo: ingen signifikant forskjell mellom TIV- og placebogruppene mht astmaforverring.

* Studier som omfattet deltakere med kroniske sykdommer/tilstander eller immunsvikt ble ekskludert.

** Effektestimatene angir effekten av LAIV relativt til TIV; tallene angir hvor mye mer effektiv LAIV er enn TIV mot dette utfallet.

6.2.2 Enkeltstudier for effekt av LAIV til barn i medisinske risikogrupper

Det finnes noen publikasjoner som beskriver effekt mot laboratoriebekreftet influensa hos barn med astma/hvesende respirasjon/residiverende luftveisinfeksjoner og som er vaksinert med LAIV. For tilstandene cystisk fibrose, HIV og kreft er det publisert mindre studier der surrogatmål for effekt (korrelat til beskyttelse) er benyttet. For barn med andre medisinske risikotilstander ble det ikke funnet publikasjoner som beskriver effektdata etter vaksinasjon med LAIV.

Astma/wheezing/residiverende luftveisinfeksjon

Beskyttelsesstudier av barn med astma, hvesende respirasjon (*wheezing*) eller residiverende luftveisinfeksjon (LAIV versus TIV, *head-to-head*-studier), omfatter om lag 2500 barn med disse tilstandene som er vaksinert med LAIV. Effektestimatene fra disse studiene tilsvarte effekt hos friske barn [21-25]. Resultatene viste en relativ bedre effekt av LAIV enn av TIV, i størrelsesorden 30-50 %, med best relativ effekt hos de yngste barna (< 5-6 år). For nærmere beskrivelse av studiene, se tabell 12.1.

Cystisk fibrose

To små amerikanske dobbelt-blindede, randomiserte placebokontrollerte studier for personer med cystisk fibrose (CF), hovedsakelig barn, viste en serologisk respons (HAI-titer) etter hver av vaksinetypene (LAIV og TIV) som var sammenliknbar mellom CF-pasientene og de friske kontrollene [26, 27]. I en av de to studiene ga vaksinasjon med TIV en større økning i HAI-titer enn vaksinasjon med LAIV hos de >12 år, men responsene var også der sammenliknbare mellom CF-pasientene og de friske kontrollene. For nærmere beskrivelse av studiene, se tabell 12.1.

En av studiene så i tillegg til serologisk respons også på forekomst av laboratoriebekreftet influensa, respiratorisk sykdom, hospitalisering og død, som blant CF-pasienter ikke var signifikant forskjellig i LAIV- og TIV-gruppene. Det samme gjaldt blant de friske kontrollene [26].

HIV

Det ble funnet fem mindre studer der LAIV var gitt til pasienter med HIV [28-32]. Tre av studiene tok utgangspunkt i samme populasjon av vaksinerte pasienter, så totalt omfattet disse fem studiene ikke mer enn i overkant av 220 pasienter med HIV som var vaksinert med LAIV. Studiene inkluderte pasienter (både barn og voksne) med stabil sykdom (asymptomatiske eller med milde symptomer) som sto på antiretroviral behandling. Korrelat til beskyttelse var HAI-test i alle studiene, men noen brukte også flere ulike korrelater, blant annet *MN-assay* og *shedding*, og en av studiene så også på T-cellerespons. Antistoffrespons (HAI-titer) etter vaksinasjon med LAIV eller TIV hos barn med HIV var sammenliknbar med antistoffresponser som tidligere er vist hos barn uten HIV. Dette kan skyldes at studiene ble utført på selekterte grupper HIV-pasienter, med god immunstatus. Det var tendens til lavere HAI-titre etter vaksinering med LAIV sammenliknet med TIV, men andelen personer med beskyttende titer (≥ 1:40) var sammenliknbar mellom gruppene. Dette er tilsvarende det som er vist for friske barn tidligere. For nærmere beskrivelse av studiene se tabell 12.1.

Kreft

To små studier beskriver immunogenisitetsdata for vaksinasjon med LAIV hos barn med kreft [33, 34]. Både hematologisk kreft og tumorsykdom var inkludert i studiene. Det var til sammen kun 32 barn med kreft (alder 2-21 år) som ble vaksinert med LAIV. Alle studiedeltakerne hadde kreftsykdom som var stabil eller i remisjon og immunsuppresjon som ble klassifisert som mild til moderat. I den ene studien ble det vist at vaksinasjon med TIV induserte signifikant høyere geometrisk gjennomsnittlig titer (GMT) mot influensa A-virus, større grad av seroproteksjon (% med HAI-titer ≥ 40) mot influensa A/H1N1 og større grad av serokonversjon (% med ≥ 4 ganger økning i HAI-titer etter vaksinasjon) mot A/H3N2 sammenliknet med bruk av LAIV. For influensa B-virus ble det ikke funnet noen forskjeller mellom gruppene. I den andre studien hvor man sammenlignet bruk av LAIV med placebo fant man også en beskjeden antistofføkning etter vaksinasjon med LAIV. HAI-test viste at 33 % av de vaksinerte fikk ≥ 4 ganger økning for minst en av stammene. Tilsvarende prosent etter mikronøytraliseringstest var 44 %. For nærmere beskrivelse av studiene se tabell 12.1.

6.2.3 Effekt av vaksinasjon med TIV til immunsupprimerte

På grunn av risiko for alvorlig vaksinevirusinfeksjon skal ikke pasienter som har klinisk nedsatt immunforsvar på grunn av sykdom eller immunosuppressiv behandling bruke LAIV. Disse pasientgruppene anbefales derfor årlig sesonginfluensavaksinasjon med inaktivert/ikke-levende sesonginfluensavaksine (TIV). På grunn av sin immunsuppresjon kan imidlertid antistoffresponsen på TIV bli redusert [11-13, 35].

I en metaanalyse ble TIV gitt til barn behandlet med kjemoterapi for kreft og sammenliknet med ferdigbehandlede barn og friske barn [35]. Immunrespons (HAI-titer) etter TIV hos barn under pågående kjemoterapi var konsistent lavere (fire ganger økning i titer på 38 % til 65 %) enn hos barn som hadde fullført kjemoterapi (50 % til 86 %) og hos friske barn (53 % to 89 %).

6.3 Avtagende effekt av LAIV med økende alder

I motsetning til hos små barn, er det ikke samlet sett overbevisende data for beskyttende effekt mot influensa etter vaksinasjon med LAIV hos voksne. Studier av LAIV gitt til voksne i sammenlikning enten med placebo eller TIV gir sprikende resultater. Noen publiserte studier antyder bedre effekt av TIV enn av LAIV hos voksne [36]. Også aldersstratifiserte analyser av barn viser best effekt av LAIV i de yngste aldersgruppene [19]. Med økende alder øker antallet personer som har gjennomgått en eller flere influensainfeksjoner. Det at LAIV kan se ut til å gi lavere beskyttelse med økende alder antas å skyldes at eksisterende immunitet i noen grad inaktiverer vaksinevirus [36].

6.4 Effekt ved gjentatt vaksinasjon med LAIV

Det har vært diskutert om man ved gjentatt vaksinasjon (årlig) med LAIV ville kunne risikere en redusert vaksineeffekt på sikt. LAIV virker via andre mekanismer enn TIV og induserer immunitet via viral replikasjon. Derfor kunne det tenkes at preeksisterende nøytraliserende antistoffer eller cellulær immunitet kunne motvirke replikasjonen av vaksinevirus som er nødvendig for å oppnå effekt [36].

Studier på effekt av gjentatt årlig vaksinasjon med LAIV hos barn er begrenset. En RCT på en gruppe friske barn fra 2003 viste en moderat økning (*boost*) i antistofftiter (HAI) for hvert år mot vaksinevirus etter årlig vaksinasjon med LAIV over en 4-årsperiode. Antistofftiter var høyere hos førstegangsvaksinerte barn enn hos barna som hadde gjentatt vaksinasjon årlig i 4 år. Barna var likevel beskyttet mot influensa [37]. I en liten studie som så på vaksinasjon av barn med cystisk fibrose og deres familiemedlemmer fant man en økning i antistofftiter etter årlig vaksinasjon med LAIV og samme titer ble oppnådd for LAIV og TIV etter 3 år. Forekomsten av influensa etter årlig vaksinasjon med LAIV var lav sammenliknet med forventet forekomst blant ikke-vaksinerte i tilsvarende aldersgruppe, men studien manglet placebokontrollgruppe [26]. Selv om materialet er svært begrenset taler begge disse studiene for en beskyttende effekt av LAIV også etter gjentatt årlig vaksinasjon. Resultatene i studiene understreker også det problematiske ved å bruke HAI-titer som korrelat til beskyttelse etter vaksinasjon med LAIV, se kapittel 6.1.

Basert på tilgjengelige data har Europeiske legemiddelmyndigheter vurdert sannsynligheten for en mulig negativ påvirkning av gjentatt vaksinasjon med LAIV for å være liten for barn og ungdom [35]. Arbeidsgruppen støtter denne vurderingen.

6.5 Oppsummering effekt

For friske barn og barn med astma, wheezing eller residiverende luftveisinfeksjon i aldersgruppen 2-8 år, er det vist at LAIV beskytter bedre enn inaktivert vaksine. I sammenlignende studier er det sett 30-50 % færre influensaepisoder hos barn som var vaksinert med LAIV enn hos dem som fikk inaktivert vaksine. For aldersgruppen 9-17 år er forskjellene i effekt mellom LAIV og TIV mindre. Det at LAIV kan se ut til å gi lavere beskyttelse med økende alder antas å skyldes at preeksisterende immunitet i noen grad inaktiverer vaksinevirus.

For barn med andre sykdomstilstander, er det ikke gjort store beskyttelsesstudier med LAIV. For barn med tilstandene cystisk fibrose, HIV, og ulike kreftsykdommer, fant arbeidsgruppen publikasjoner av studier med LAIV. Antall deltagere i disse studiene var imidlertid få og det var hovedsakelig brukt surrogatendepunkter som det er enighet om at ikke er et dekkende korrelat til beskyttelse for LAIV. Vurderingen av effekt av influensavaksine hos barn i risikogruppene må derfor i stor grad baseres på data fra friske barn.

Arbeidsgruppen legger til grunn at effektdata for bruk av LAIV til friske barn og barn med astma, *wheezing* eller residiverende luftveisinfeksjon er overførbare til andre barn i risikogrupper uten immunsuppresjon, da disse forventes å ha et immunforsvar som gir tilsvarende respons på vaksinen.

Immunsupprimerte barn skal ikke bruke LAIV som er en levende vaksine. For disse barna er TIV eneste vaksinealternativ mot sesonginfluensa. På grunn av immunsuppresjonen kan imidlertid antistoffresponsen på TIV bli redusert.

7 Sikkerhet

Bivirkningsdata baseres både på kliniske studier som gjøres før preparatene får markedsføringstillatelse, og på sikkerhetsstudier og bivirkningsovervåkning fra allmenn bruk etter at preparatene har fått godkjenning.

7.1 Bivirkninger etter vaksinasjon med TIV

Hyppigheten av bivirkninger kan variere med vaksinetype og preparat. De vanligste bivirkningene etter inaktivert sesonginfluensavaksine er [11-13, 35]:

- Lokalreaksjon med rødhet, ømhet og/eller hevelse på injeksjonsstedet (5 – 20 %)
- Allmennsymptomer med feber, muskelsmerter og generell uvelhetsfølelse (1 – 10 %)

Alvorlige allergiske reaksjoner kan forekomme i meget sjeldne tilfeller.

En enkelt vaksinevirusstamme (svineinfluensavirus, 1976) er satt i forbindelse med utvikling av Guillain-Barrés syndrom (GBS). Senere undersøkelser har vist at det kan være sammenheng mellom influensavaksine og GBS, men risikoen er meget lav, av størrelsesorden ett tilfelle per én million vaksinerte. Forekomsten av GBS som bivirkning til influensavaksine er dermed langt lavere enn som komplikasjon til influensasykdom [2].

Oculo-respiratorisk syndrom er en uvanlig bivirkning som ble definert for sesonginfluensavaksine i år 2000. Typisk for tilstanden er symptomer med røde øyne, luftveissymptomer og ansiktsødem. Det ledsages enkelte ganger også av systemiske symptomer som feber og leddsmerter. Vanligvis begynner det innen ett døgn etter vaksinasjon og varer sjelden mer enn 1- 2 døgn. Tilstanden kan ofte feiltolkes som straksallergisk reaksjon, men er ikke IgE-mediert. Gjentatt influensavaksinasjon medfører en viss risiko for gjentakelse, men gjentatte episoder tolereres godt [8].

I Norge anbefales TIV generelt til gravide i 2.og 3. trimester og kan vurderes i 1. trimester dersom den gravide har annen tilleggsrisiko. Randomiserte kontrollerte kliniske studier fra USA og Bangladesh fant ingen økt forekomst av bivirkninger hos gravide som var influensavaksinert, spesielt ikke noen økning i utfall knyttet til foster eller perinatale hendelser [2].

I WHOs siste *«position paper»* om influensavaksinasjon er det ikke reist noen nye bekymringer vedrørende TIV-vaksinenes sikkerhet basert på det som finnes av de senere års overvåkingsdata [2].

7.2 Bivirkninger etter vaksinasjon med LAIV

Flere av bivirkningene til LAIV er knyttet til at dette er en levende vaksine som virker ved å gi vaksinevirusinfeksjon lokalt i øvre luftveier. De vanligste bivirkningene etter levende, nasal sesonginfluensavaksine er [14]:

- Nesetetthet (mer enn 10 %), rennende nese
- Hodepine, sykdomsfølelse, muskelsmerter, manglende appetitt
- Feber over 38 °C (mer enn 1 %) Feber ≥ 39,5 °C er uvanlig.

Feber forekommer noe oftere etter vaksinasjon med tetravalent LAIV (Q/LAIV) (> 6,6 %) enn etter bruk av trivalent LAIV (> 4,2 %). I sammenliknende studier av tetra- og trivalent LAIV var likevel de samlede tallene for forekomsten av feber etter Q/LAIV lav. Høy feber (≥ 39,5 °C) var uvanlig, det ble ikke observert feberkramper, og feber var av kort varighet [9].

I kontrollerte studier har alvorlige bivirkninger forekommet med samme hyppighet i vaksinegruppene som i placebogruppene [14].

Vaksinevirusutskillelse (*shedding*) en ukes tid eller mer etter vaksinasjon er vanlig [14].

***Wheezing* – aldersavhengig fenomen**

Hvesende respirasjon (*wheezing*) er rapportert etter vaksinasjon med LAIV, hovedsakelig hos barn under to år. I en klinisk studie med aktiv kontroll [38] ble det observert hyppigere pustebesvær i løpet av 42 dager hos spedbarn og småbarn i alderen 6–23 måneder (5,9 % etter LAIV mot 3,8 % etter TIV). Hyppigheten av pustebesvær var ikke økt hos de som fikk LAIV i alderen ≥ 24 måneder. Dette er bakgrunnen for at LAIV ikke er godkjent til bruk hos barn yngre enn 2 år [36].

7.3 Bivirkninger ved bruk av LAIV til barn med ulike sykdomstilstander

Det gjelder for både TIV og LAIV at det er begrenset med sikkerhetsdata for barn med ulike medisinske tilstander fra kliniske studier. Siden LAIV er en levende vaksine som virker ved å gi vaksinevirusinfeksjon lokalt i øvre luftveier, er det særlig forhold vedrørende bruk hos immunsvekkede barn, barn med luftveissykdom og pasienter med kraniofaciale misdannelser, men også hensyn til mulig smitte videre av vaksinevirus som kunne representere mulig risiko dersom vaksinen skal tilbys barn i risikogrupper som ikke er dekket av store RCTer.

7.3.1 Astma, wheezing eller residiverende luftveisinfeksjoner

Materialet arbeidsgruppen har sett på inkluderer om lag 2500 barn med astma og/eller wheezing og/eller historie med residiverende luftveisinfeksjoner i løpet av siste år som har blitt vaksinert med LAIV, se tabell 12.2, kapittel 12.4 [22-25, 39]. Blant disse er det om lag 1 500 barn med astma som har fått LAIV, hvorav 340 barn er i aldersgruppen 2-5 år. Studiene konkluderer med at disse barna generelt ikke har noen økt risiko for bivirkninger sammenliknet med friske barn på samme alder som får LAIV. Hos barn < 2 år er risikoen for wheezing økt, men det er den også hos barn uten astma eller historikk med luftveissykdom [21].

I en liten randomisert placebokontrollert studie av barn 9 år og eldre med moderat til alvorlig astma ble spirometri brukt som viktigste utfallsmål [40]. Spirometri (FEV1 (*Forced expiratory volume in 1 second*) før og etter vaksinasjon og *peak flow* samt kliniske astmasymptomer og skåring for nattlig oppvåkning ble målt daglig fra 7 dager før til 28 dager etter vaksinasjon. Man fant at symptomer etter vaksinasjon fordelte seg likt i begge gruppene de første ti dagene (92 % versus 91 %, $p = 1.0$). Ingen alvorlige hendelser ble rapportert.

Bruk av LAIV til barn med moderat til alvorlig astma er ikke tilstrekkelig undersøkt i kliniske studier. Observasjonene om økt risiko for wheezing er gjort hos barn < 2 år, men ut fra et føre-var-prinsipp bør heller ikke barn > 2 år med moderat til alvorlig astma vaksineres med LAIV.

7.3.2 Atopi og familiehistorie med astma

I en liten amerikansk studie (N = 99) så man nærmere på sammenhengen mellom familiehistorikk for atopi/astma og risiko for wheezing etter LAIV [41]. Studien fant en assosiasjon mellom familiehistorikk med astma og økt forekomst av wheezing etter vaksinasjon, men på grunn av det lave antallet studiedeltagere kan en ikke trekke sikre konklusjoner om en slik mulig sammenheng.

7.3.3 Cystisk fibrose

I to små studier av pasienter (hovedsakelig barn) med cystisk fibrose (CF) fikk totalt 47 pasienter LAIV [26, 27]. I sammenlikning med TIV så man at LAIV var godt tolerert, og det var ingen signifikant forskjell mellom LAIV og TIV vedrørende systemiske eller respiratoriske symptomer hos de vaksinerte, se tabell 12.2, kapittel 12.4.

7.3.4 HIV

Fem mindre studier omfattet til sammen i overkant av 220 pasienter med HIV som ble vaksinert med LAIV [28, 30-32, 42]. Tre av studiene er utført på samme populasjon. Studiene inkluderte pasienter, både barn og voksne, med stabil sykdom (asymptomatiske eller med milde symptomer) som sto på antiretroviral behandling.

Generelt tilsvarte bivirkningsprofilen hos pasientene med HIV etter både vaksinasjon med LAIV og TIV det som tidligere er vist hos pasienter uten HIV. Det ble heller ikke observert forlenget vaksinevirusutskillelse hos disse HIV-infiserte pasientene, eller forverring av grunnsykdommen basert på vurdering av HIV RNA-nivåer eller CD4-tall.

I en av studiene gjorde man et overraskende funn i form av kraftig fall i antall influensaspesifikke CD8+ celler fire uker etter vaksinasjon med TIV, men ikke etter vaksinasjon med LAIV der nivået var stabilt [30]. Hos friske barn er det tidligere vist økning i tilsvarende ELISPOT-verdier etter både LAIV- og TIV-vaksinasjon. Hverken plasma HIV-RNA eller CD4-tall endret seg etter vaksinering hos noen av gruppene i denne studien. Flere eldre studier med HIV-pasienter fra tiden før antiretrovirale medikamenter (HAART), har vist en økning i plasma HIV-RNA etter vaksinasjon med TIV. Økningen kan ha sammenheng med nedgangen i CD8+ celler forårsaket av TIV. Klinisk signifikans og eventuell mekanisme er ukjent.

Disse studiene er utført på et begrenset antall HIV-pasienter med lite symptomer. Konklusjoner vedrørende bruk av LAIV til HIV-pasienter generelt kan ikke trekkes på bakgrunn av dette. I preparatomtalen gjenspeiles dette ved at symptomatisk HIV-infeksjon er kontraindikasjon mot vaksinering med LAIV siden vaksinen er levende, men at vaksinen kan benyttes ved asymptomatisk HIV-infeksjon [14].

7.3.5 Kreft

To små studier av barn med kreft (både hematologisk kreft og tumorsykdom) omhandler også sikkerhetsdata ved bruk av LAIV [33, 34]. Til sammen var det kun 32 barn med kreft (alder 2-21 år) som ble vaksinert med LAIV. De hadde mild til moderat immunsuppresjon og deres kreftsykdom var stabil eller i remisjon. En av studiene sammenliknet LAIV mot placebo, den andre med vaksinasjon med TIV. Begge vaksinene ble godt tolerert. Forlenget vaksinevirusutskillelse etter vaksinasjon med

LAIV ble ikke påvist, se tabell 12.2, kapittel 12.4. For å bedømme bivirkningsrisiko hos barn med ulike krefttilstander trengs et langt større materiale. Kreftsykdom og/eller behandling av kreft medfører vanligvis immunsuppresjon av ulik grad. Siden LAIV er en levende vaksine er denne vaksinen kontraindisert til barn og unge som har klinisk nedsatt immunforsvar på grunn av sykdom eller immunosuppressiv behandling, som blant annet akutte og kroniske leukemier eller lymfom [14].

7.3.6 Kraniofaciale misdannelser

Det finnes ikke tilgjengelige data om sikkerheten ved bruk av LAIV til barn med ubehandlede kraniofaciale misdannelser. Det er dermed ikke kjent hvorvidt en eventuell passasje av vaksinevirus forbi blod/hjernebarrieren og intracerebralt medfører økt risiko for disse pasientene. I preparatomtalen reflekteres dette ved at disse tilstandene er anført under «Forsiktighetsregler» [14].

Arbeidsgruppen anser at pasienter med ubehandlede kraniofaciale misdannelser ut fra et føre-var-prinsipp ikke bør vaksineres med levende nasal sesonginfluensavaksine.

7.3.7 Andre sykdomstilstander

For andre spesifikke diagnosegrupper enn de som er beskrevet i kapittel 7.3.1- 7.3.5 fant ikke arbeidsgruppen publiserte kliniske studier. Sikkerhetsdata fra store post-marketingstudier og ikke-publiserte overvåkningsdata etter markedsføring gir likevel tilleggsinformasjon om bruk av LAIV, også til pasienter med underliggende sykdom. Basert på dette og det som finnes av kliniske studier har Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) gjort en samlet vurdering der de konkluderer med at de forventer samme sikkerhetsprofil av LAIV hos barn i risikogruppene som hos friske dersom de ikke er immunsupprimerte [9, 36].

7.4 Vaksinevirusutskillelse

Siden LAIV inneholder levende, attenuert influensavirus som replikerer i nasofarynks, vil vaksinerte personer kunne skille ut vaksinevirus i tiden etter vaksinasjon.

Omfanget (både andel av de vaksinerte og mengde virus som skilles ut) samt varighet av vaksinevirusutskillelse varierer med alder og grad av beskyttelse i forkant av vaksinasjon [43-45]. Personer som ikke har beskyttelse (er seronegative) mot det aktuelle viruset på forhånd har størst grad av vaksinevirusutskillelse. En studie viste at opp til 30 % av de vaksinerte som før vaksinasjon var seronegative skilte ut vaksinevirus i etterkant, mens kun 7 % av de som før vaksinasjon var seropositive skilte ut vaksinevirus i etterkant av vaksinasjon. Dette samsvarer også med at virusutskillelsen er størst hos de yngste barna. I en av studiene ble det påvist vaksinevirusutskillelse hos opp til 80 % av barn yngre enn 36 måneder etter vaksinasjon. Hos større barn var påvist insidens av vaksinevirusutskillelse på 44 % hos barn fra 5 - 8 år og 27 % hos barn fra 9 til 17 år. Yngre barn så også ut til å skille ut virus i en lengre periode enn eldre barn. I alle aldersgruppene startet vaksinevirusutskillelse tidlig (dag 1-2) etter vaksinering, med den høyeste insidensen på dag 2. Vaksinevirusutskillelse opphørte vanligvis innen 12 dager etter vaksinasjon, selv blant de yngste barna, men i noen tilfeller ble utskillelse påvist så sent som på dag 21.

Høyeste titer av utskilt vaksinevirus er målt til å være mindre enn 100 ganger lavere enn i vaksinedosen som ble gitt (107 TCID50 *per strain*).

I studiene av LAIV gitt til HIV-pasienter beskrevet i kapittel 6.2.2, 7.3.4 og tabell 12.2 ble det ikke påvist noen økt forekomst, eller lengre varighet av vaksinevirusutskillelse i forhold til det som er beskrevet for personer uten HIV-infeksjon.

Selv om risikoen for, og konsekvensene av eventuell smitte av vaksinevirus er liten, bør vaksinemottakere informeres om at de potensielt kan smitte immunkompromitterte kontakter i tiden etter vaksinasjon [14]. De som får vaksinen bør om mulig unngå å være i kontakt med alvorlig immunsvekkede personer (f. eks de som har fått beinmargstransplantasjon som krever isolering) i 1-2 uker etter vaksinen. Hvis kontakt med alvorlig immunkompromitterte personer ikke kan unngås, må mulig risiko for overføring av smitte med influensavaksinevirus veies opp mot risiko for å få og overføre vill-type influensavirus. TIV inneholder ikke levende influensavirus og vil derfor være et alternativ i slike tilfeller.

7.5 Graviditet

Som andre levende vaksiner er LAIV kontraindisert til gravide og er heller ikke brukt hos gravide i kliniske studier. Data fra sikkerhetsoppsummeringer etter markedsføring i USA, viser likevel at noen gravide hadde fått LAIV. Disse begrensede dataene har ikke vist noen økt risiko for mor eller barn dersom mor hadde fått LAIV i løpet av graviditeten [46-48].

Fordi gravide har økt risiko for alvorlig influensasykdom, anbefales sesonginfluensavaksine i form av TIV til gravide i 2. og 3. trimester. TIV til gravide i 1. trimester kan vurderes dersom den gravide i tillegg har annen risiko for komplikasjoner av influensa.

7.6 Reversering til sykdomsfremkallende virus

Siden LAIV inneholder levende svekkede influensavirus, har legemiddelmyndighetene vurdert data angående risiko for om bruk av vaksinen skulle kunne medføre uønskede endringer av vaksinevirus i dyr eller mennesker. Foreliggende studier indikerer at LAIV-vaksinevirus er genetisk stabile og ikke reverserer til sykdomsfremkallende virus [36, 44].

7.7 Europeiske legemiddelmyndigheters vurdering av datagrunnlaget for pasienter med kroniske sykdommer

Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) har vurdert alt av tilgjengelige sikkerhetsdata for bruk av LAIV. Basert på disse vurderingene forventer EMA samme sikkerhetsprofil av LAIV hos barn i risikogruppene uten immunsuppresjon som hos friske barn.

Et unntak fra dette er barn ≥ 2 år med alvorlig astma og aktivt pustebesvær. EMA plasserer disse ut fra et føre-var-prinsipp under «Forsiktighetsregler», selv om observasjonene om økt risiko for wheezing i kliniske studier er gjort hos barn < 2 år.

Barn med ubehandlede kraniofasciale misdannelser plasseres også ut fra et føre-var-prinsipp under «Forsiktighetsregler» i preparatomtalen for den levende nasale sesonginfluensavaksinen.

EMA gir ellers ingen spesielle restriksjoner for bruk av LAIV til barn i risikogruppene ut over det som spesifiseres under «Kontraindikasjoner» eller «Forsiktighetsregler», se tabell 5.1. I kravene til

produsenten for oppfølging bedømmer EMA at det ikke er grunnlag for spesielle risikobegrensende tiltak (eng. «*risk minimisation activities*») for barn med ulike kroniske sykdommer [36].

Siden det for mange av risikogruppene ikke finnes studier for bruk av LAIV hos barn, har EMA også basert sine vurderinger på studier av LAIV til voksne der en høy prosentandel hadde underliggende sykdommer, og hvor bivirkningsprofilen etter administrering av LAIV var sammenliknbar med det som ble sett hos vaksinerte personer uten slike sykdommer.

EMAs samlede vurdering er at det ikke er noe som tyder på at pasienter med alvorlig kronisk sykdom (med unntak av de med klinisk immunsuppresjon) skulle ha noen økt risiko ved bruk av LAIV sammenliknet med den generelle befolkningen [9].

7.8 Oppsummering sikkerhet

Typiske bivirkninger etter TIV er lokalreaksjon med rødhet, ømhet og/eller hevelse på injeksjonsstedet. Allmennsymptomer med feber, muskelsmerter og generell uvelhetsfølelse er også vanlig.

De vanligste bivirkningene etter LAIV som er observert i kliniske studier i alle aldre er nesetetthet eller rennende nese, hodepine, sykdomsfølelse, muskelsmerter, manglende appetitt og feber.

Hovedbekymringen knyttet til bivirkninger etter LAIV har vært den økte risikoen for wheezing som har vært observert ved bruk hos barn under 2 år. For barn fra 2 år og oppover er denne risikoen sammenliknbar med placebogruppene. Ut fra et føre-var-prinsipp frarådes likevel LAIV til barn ≥2 år med alvorlig astma og aktivt pustebesvær.

Datagrunnlaget for vurdering av sikkerhet baseres hovedsakelig på store studier utført på friske barn og barn med astma, hvesende respirasjon (wheezing) eller residiverende luftveisinfeksjon. De store undersøkelsene av sikkerhet som er gjort etter markedsføring, er også hovedsakelig basert på friske barn. Det er dermed begrenset med sikkerhetsdata for bruk av LAIV til barn med ulike sykdomstilstander. For noen av risikogruppene finnes det studier som inkluderer sikkerhetsdata, men på grunn av svært få studiedeltagere bidrar de lite til kunnskapen om bivirkningsrisikoen for den enkelte pasientgruppe. Sikkerhetsdata fra disse studiene samsvarer imidlertid med det som er vist i de store studiene av friske barn.

Europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) har gjort en samlet vurdering av sikkerhetsdata for bruk av LAIV. De konkluderer med at det ikke er noe som tyder på at pasienter med alvorlig kronisk sykdom (med unntak av de med klinisk immunsuppresjon) skulle ha noen økt risiko ved bruk av LAIV sammenliknet med den generelle befolkningen.

Arbeidsgruppen vurderer samlet sett risikoen for ikke-erkjente bivirkninger i risikogrupper uten immunsuppresjon for å være lav.

8 Humoral versus cellulær immunitet

Forskning de senere årene har gitt økt kunnskap om positive immunologiske effekter av å gjennomgå influensainfeksjon. Det er flere holdepunkter for at gjennomgått influensa gir en bredere immunrespons, blant annet ved stimulering av cellulær immunitet, enn det som oppnås etter vaksinasjon med inaktivert influensavaksine [6].

For barn i risikogruppene er risikoen for alvorlig sykdomsforløp og komplikasjoner av influensa forhøyet, noe som tilsier årlig vaksinering av disse gruppene. De to vaksinealternativene LAIV og TIV stimulerer imidlertid immunapparatet på ulike måter. Vaksinering med TIV induserer antistoffer mot antigener på virusoverflaten og gir primært beskyttelse mot de virusvariantene som er inkludert i vaksinen. Influensavirus forandrer stadig strukturer på sin overflate slik at nye varianter oppstår. Dette er en hovedgrunn til at vaksinasjon må gjentas årlig.

Influensainfeksjon stimulerer også til antistoffproduksjon, men i tillegg gir infeksjon opphav til cellulær immunitet mot indre deler av influensavirus som er mer stabile. På bakgrunn av senere års forskningsresultater har det vært diskutert om årlig vaksinasjon med TIV, ved å hindre infeksjon, på lang sikt ville kunne begrense stimuleringen av cellulær immunitet slik at forsvaret mot helt nye virusvarianter (pandemiske) ble svekket. Det er imidlertid fortsatt usikker hvilken betydning slike eventuelle effekter kan ha. Studieresultater indikerer at vaksinering med LAIV i større grad gir immunresponser som likner naturlig infeksjon og dermed større grad av cellulær immunitet. Dette kan tenkes å ha positiv betydning, særlig hos små barn som ikke tidligere er primet/har hatt en tidligere infeksjon med influensa. Mer forskning på området er nødvendig for å avklare disse spørsmålene.

9 Betydningen av administrasjonsform for «compliance»

For barn i risikogrupper og deres foreldre kan administrasjonsform av vaksine ha en viss betydning for motivasjonen til å la seg (eller sine barn) vaksinere [49, 50]. Det at LAIV ikke innebærer noe nålestikk men gis som nesespray, kan tenkes å kunne gi fordeler i form av økt aksept hos enkelte barn i risikogruppene slik at flere lar seg vaksinere mot sesonginfluensa.

10 Anbefalinger fra andre

I USA og Canada er det anbefalinger om generell sesonginfluensavaksinasjon av barn. LAIV er førstevalg hos friske barn (2 ≤ 9 år i USA og 2-17 år i Canada) dersom det ikke er kontraindikasjoner. Risikogruppene i USA og Canada har hittil ikke blitt anbefalt LAIV. I Tyskland og Frankrike anbefales sesonginfluensavaksine kun til barn i risikogrupper og disse anbefales LAIV (i Tyskland er LAIV førstevalg kun i aldersgruppen 2-6 år). I Storbritannia innføres LAIV i barnevaksinasjonsprogrammet både til friske barn og til barn i risikogrupper. Danmark og Nederland har hittil anbefalt TIV til risikogrupper og i Finland inngår TIV i barnevaksinasjonsprogrammet. I Sverige er det ingen nasjonale

anbefaler som spesifiserer hvilken type sesonginfluensavaksine som skal benyttes. Det kan være egne anbefalinger i ulike regioner (len) i Sverige, men arbeidsgruppen har ikke innhentet informasjon om anbefalinger på regionsnivå. WHO og ECDC gir ikke føringer for hvilken av de to vaksinealternativene som bør brukes til barn. De ulike anbefalingene beskrives nærmere i tabell 10.1.

Tabell 10.1. Utvalg av anbefalinger fra andre land og organisasjoner vedrørende valg av vaksinetype mot sesonginfluensa til barn 2-18 år i risikogrupper uten definerte kontraindikasjoner.

Land/organisasjon	Hvilke barn anbefales influensavaksine?	Anbefaling til barn i risikogrupper	Kommentar
WHO [1, 2] • World Health Organization. *Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012*. WER, 2012. 87, 461-476. • WHO Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE). *Guidance for the development of evidence-based vaccine-related recommendations*. 2012 March 8; Version 2		Både LAIV og TIV kan brukes	
ECDC [51]		Både LAIV og TIV kan brukes	
Storbritannia [52] Public Health England, *Influenza: the green book, chapter 19, in Immunisation against infectious disease*, D. Salisbury and M. Ramsay, Editors. 2014: London, UK. p. 185-218.	Generell vaksinasjon av alle barn > 2 år med LAIV	LAIV*	Gradvis introduksjon av LAIV i barne-vaksinasjonsprogrammet fra 2013 (barn 2 og 3 år): "*For the 2014/15 season children aged two, three and four years are included in the routine programme" "In 2012, the Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) recommended that the programme should be extended to all children aged two to 16 years."*
Tyskland [19] Falkenhorst G et al., *Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung	Kun barn i risikogrupper	Barn 2-6 år: LAIV Barn 7-17 år: Både LAIV og TIV kan brukes	"*STIKO recommends that LAIV should be used preferentially for influenza vaccination of at-risk children aged 2–6 years. In children and adolescents aged 7–17 years, either LAIV or TIV may be used without specific preference. Possible contraindications and the vaccinee's and his/her guardians' preferences should be taken into account".*

Gesundheitsschutz, 2013. **11**(56): p. 1557-1564.			
Frankrike [53]	Kun barn i risikogrupper	LAIV	
Nederland [54]	Kun barn i risikogrupper	TIV	
Sverige	Kun barn i risikogrupper		Ingen nasjonale anbefaler fra Socialstyrelsen som spesifiserer hvilken type sesonginfluensavaksine som skal benyttes. Det kan være egne anbefalinger i ulike regioner (len).
Danmark [55]	Kun barn i risikogrupper	TIV	
Finland [56]	Generell vaksinasjon av alle barn 6 md-3 år (TIV)	TIV	
USA [57] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - United States, 2014-15 Influenza Season*. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2014;63(32):691-7.	Generell vaksinasjon av alle personer ≥ 6 md LAIV er førstevalg hos barn 2 ≤ 9 år dersom ikke kontraindikasjoner. De fleste risikogruppene listes under «Forsiktighets-regler».	TIV	
Canada [58] National Advisory Committee on Immunization *Statement om seasonal influenza vaccine for 2013-2014*. Canada Communicable Disease Report, 2013. **39**, ACS-4. **Canada - Québec [59]** Comité sur l'immunisation du Québec. *Use of Live-Attenuated INfluenza Virus Vaccine (LAIV), Flumist in children and*	Generell vaksinasjon av alle barn 6 md - 5 år** LAIV er førstevalg hos friske barn 2–17 år, se kommentarfelt	Både LAIV og TIV kan brukes til barn i risikogrupper ≥ 2 år Provinsen Québec følger de franske	"*Based on effectiveness, efficacy and immunogenicity data, NACI recommends LAIV as the preferred product for use in healthy children and adolescents 2–17 years of age. If LAIV is not available, TIV should be used as it is safe, efficacious and effective in this group. NACI recommends that LAIV can be used in children 24 months and older with stable, nonsevere asthma and in children with chronic health conditions (excluding those with immune compromising conditions and severe asthma (see definition below). Based on expert review, it is expected that LAIV should be as safe, immunogenic and efficacious in immune competent children with chronic health conditions as it is in*

adolescents aged 2-17 years of age with chronic conditions. 2012.Available from: http://www.inspq.qc.ca		anbefalingene og har LAIV som førstevalg til barn i risikogrupper	*healthy children. However, at this time there is insufficient evidence available to prefer LAIV over TIV in children with chronic health conditions*." "*LAIV is not recommended for children with immunecompromising conditions or those with severe asthma (as defined as currently on oral or high dose inhaled glucocortico-steriods or active wheezing) or those with medically-attended wheezing in the 7 days prior to vaccination, but can be given to children with stable, non-severe asthma.*"

* LAIV innføres i program til alle barn > 2 år, inkludert de som tilhører risikogrupper.
** Friske personer i alderen 5 - 64 år som ikke har kontraindikasjoner mot sesonginfluensavaksine blir også oppmuntret til å vaksinere seg selv om de ikke tilhører medisinske risikogrupper. For friske barn i alderen 2-17 år anbefales LAIV som førstevalg.

11 Konklusjon og anbefalinger

Arbeidsgruppen er enstemmig i sine konklusjoner. Disse baseres på at:

- Arbeidsgruppen anser at effektdata for friske barn (og barn med astma, wheezing eller residiverende luftveisinfeksjoner) er overførbare til andre barn i risikogrupper uten immunsuppresjon.
- Arbeidsgruppen vurderer at det er liten risiko for at barn i risikogrupper uten kontraindikasjoner mot LAIV vil ha en annen bivirkningsprofil av LAIV enn det som er kjent hos friske barn og barn med astma, wheezing eller residiverende luftveisinfeksjoner. Gruppen legger vekt på sikkerhetsdata fra store post-marketingstudier og Europeiske legemiddelmyndigheters (EMAs) samlede vurderinger av alle tilgjengelige sikkerhetsdata.
- Barn i risikogrupper er spesielt utsatt for alvorlige komplikasjoner av influensainfeksjon og bør derfor tilbys de forebyggende tiltak som er mest effektive i å redusere denne risikoen.

Tabell 11.1. Anbefaling om valg av sesonginfluensavaksine

Aldersgruppe	Tilgjengelige vaksinetyper	Anbefalt vaksine til personer i risikogruppene*	Kommentar
6 md -23 md	TIV	TIV	TIV er eneste vaksinealternativ i denne aldersgruppen
2-8 år	LAIV TIV	**LAIV** eller TIV	• For aldersgruppen 2-8 år er det vist bedre beskyttelse av LAIV enn av TIV. LAIV er derfor å foretrekke i denne aldergruppen dersom det ikke er kontraindikasjoner, eller andre forhold som taler mot bruk av denne vaksinen**
9-17 år	LAIV TIV	LAIV eller TIV	• For aldersgruppen 10-17 år er forskjellene i effekt mellom LAIV og TIV mindre enn for aldersgruppen 2-8 år
≥ 18 år	TIV	TIV	TIV er eneste vaksinealternativ i denne aldersgruppen

* Uten kontraindikasjoner mot vaksinen.
** Slike forhold kan for eksempel være av praktisk eller økonomisk art, preferanser hos pasient og foreldre.

Tabell 11.2. Kontraindikasjoner og forsiktighetsregler for de ulike typene influensavaksine

Vaksinetype	TIV	LAIV
Nedre aldergrense	6 måneder	24 måneder
Kontraindikasjoner	*Fra preparatomtalen[11-13] :* • Overfølsomhet mot egg eller andre innholdsstoffer i vaksinen*. • Akutt infeksjon med feber >38 °C	*Fra preparatomtalen[9] :* • Overfølsomhet mot egg eller andre innholdsstoffer i vaksinen* • Akutt infeksjon med feber >38 °C • Bruk av acetylsalisylsyre-preparater • Klinisk nedsatt immunforsvar på grunn av sykdom eller immunosuppressiv behandling • Graviditet
Forsiktighetsregler	Antistoffrespons hos pasienter med immunsuppresjon kan være utilstrekkelig.	• Alvorlig astma eller aktivt pustebesvær** • Ubehandlede kraniofaciale misdannelser** • Mulig smitte av vaksinevirus: Vaksinerte bør om mulig unngå kontakt med alvorlig immunsvekkede personer. Risikoen anses som lav.
Kommentar		LAIV er ikke kontraindisert for personer med asymptomatisk HIV-infeksjon eller personer som får topikale/inhalerte kortikosteroider eller lavdose systemiske kortiko-steroider, eller for dem som får kortikosteroider som erstatnings-terapi, f. eks for binyresvikt.

*** Arbeidsgruppen anser at dette hovedsakelig gjelder alvorlig straksallergisk reaksjon på tidligere dose av samme vaksine eller alvorlig straksallergisk reaksjon mot egg eller andre innholdsstoffer i vaksinen.**

**** Arbeidsgruppen anbefaler at LAIV ikke brukes til barn med alvorlig astma, aktivt pustebesvær og/eller kraniofaciale misdannelser.**

12 Vedlegg

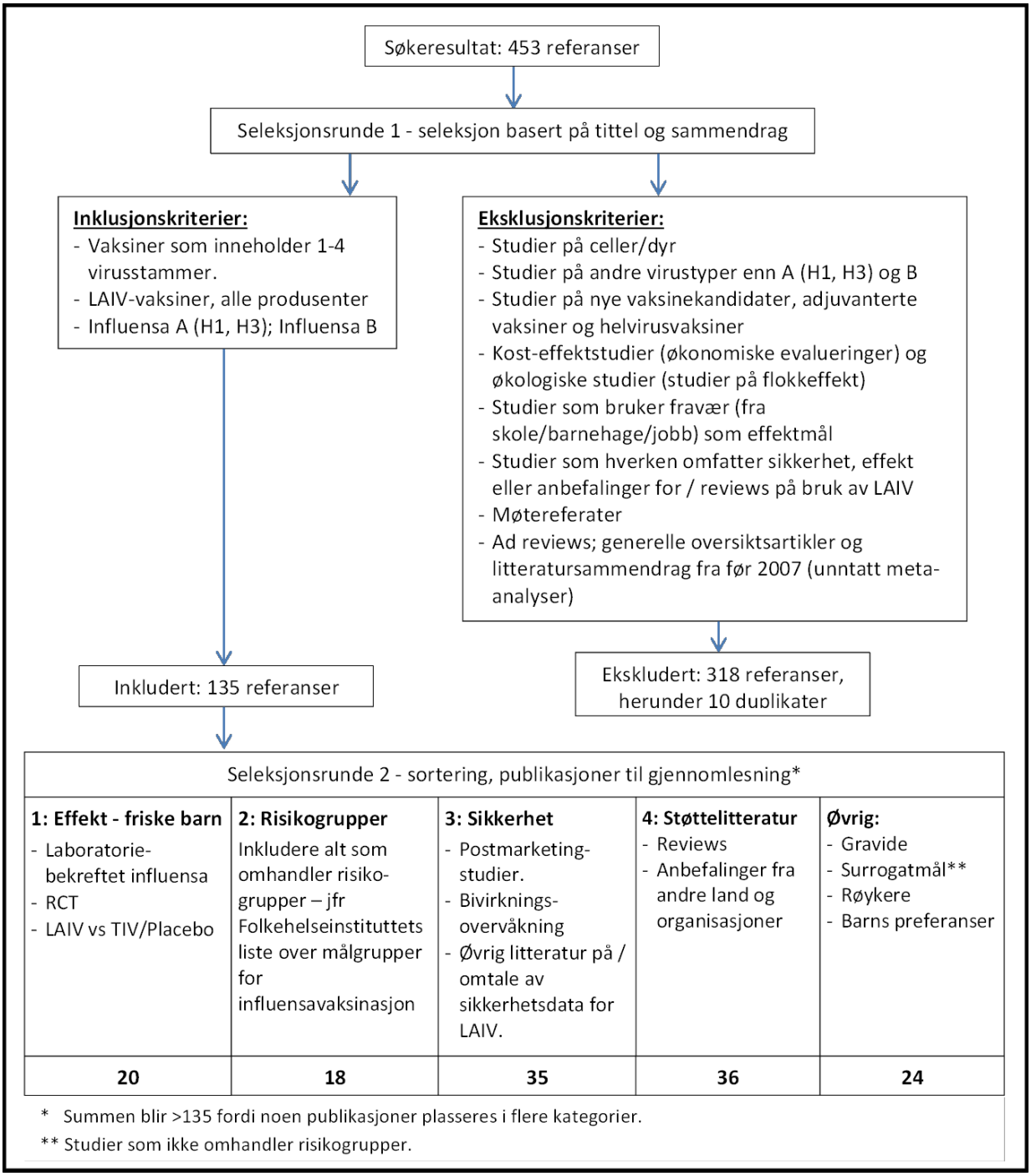
12.1 Kjernespørsmål/PICO:

Population [Problem]	Barn i alderen 2-17 år i risikogruppene
Intervention	LAIV
Comparison	TIV (head-to-head-studier) og/eller placebo
Outcome	Sikkerhet [og Effekt]

12.2 Søkestrategi

	Litteratursøk (Medline)	Resultat
1	Influenza Vaccines/	16160
2	((influenza* or influensa* or flu) adj3 (vaccin* or immuni*)).tw.	17029
3	1 or 2	22158
4	administration, intranasal/ or administration, mucosal/	11106
5	((intranasal or nasal* or mucosal) adj3 (spray* or applicat* or administ*)).tw.	8479
6	4 or 5	15508
7	Vaccines, Attenuated/	9056
8	((attenuated or live) adj3 vaccine*).tw.	11816
9	7 or 8	16918
10	((live adj1 attenuated adj4 (influenza adj1 vaccine*)) or fluenz or flumist or LAIV or (cold adapted adj4 influenza vaccine*) or CAIV or fluenz tetra).tw.	629
11	3 and 6 and 9	288
12	10 or 11	789
13	limit 17 to (english language and humans and yr="1995 -Current")	453

12.3 Seleksjonskriterier og flytskjema for inkluderte/ekskluderte publikasjoner



12.4 Tabeller over artikler for spesifikke sykdomsgrupper

Tabell 12.1. Studier for bruk av LAIV til barn med ulike sykdomstilstander (effektstudier)

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Utfall	Resultat
Asthma/wheezing/historie med luftveisinfeksjon siste år						
Belshe et al., *Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children*. NEJM, 2007. **356**(7): p. 685-96. [38]	RCT, dblt blindet. Studie-sentre i USA, Europa, Midt-Østen, Asia. Influensa-sesongen 2004/2005	Barn 6-59 måneder: N = 8 475. Av disse, barn med luftveis-historikk (astma/ wheezing) n = 1 145	LAIV Barn med historikk/di agnose astma eller wheezing n = 572	TIV	Laboratorie-bekreftet influensa	Samlet var det 54,9 % færre tilfeller av lab.-bekreftet influensa hos de som hadde fått LAIV vs de som hadde fått TIV (153 vs 338 tilfeller, p < 0,001). Samme resultat for gruppen med historikk/diagnose på astma eller wheezing [25]
Fleming et al., *Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma*. Pediatr Infect Dis Journal, 2006. **25**(10): p. 860-9. [24]	RCT, multi-nasjonal studie (open label) Influensa-sesongen 2002/2003	Barn 6-17 år med astma-diagnose: N = 2 229 Studie-sentre i Europa og Israel	LAIV n = 1 114	TIV	Laboratorie-bekreftet influensa	4.1 % i LAIV-gruppen og 6.4 % i TIV-gruppen fikk laboratoriebekreftet influensa. Relativ effekt av LAIV vs TIV var 34,7 %
Ashkenazi et al., *Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections*. Pediatr Infect Dis Journal, 2006. **25**(10): p. 870-9. [22]	RCT, studie-sentre i Europa og Israel, open label Influensa-sesongen 2002/2003	Barn 6-71 md m/ dokumen-tasjon på ≥2 luftveis-infeksjoner ila de siste 12 md før vaksinasjon N = 2 187	LAIV N=1101	TIV	Laboratorie-bekreftet influensa	2,7 % i LAIV-gruppen og 5,8 % i TIV-gruppen fikk laboratoriebekreftet influensa. Relativ effekt av LAIV vs TIV var 52,7 %.

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Utfall	Resultat
Cystisk fibrose*						
Gruber et al., *Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in cystic fibrosis patients and their families: results of a 3-year study*. JID, 1994. **169**(2): p. 241-7. [26]	RCT, dobbelt blindet per familie 3 influensa-sesonger: 1989-1992 USA	Barn 6 md til 23 år) med cystisk fibrose og deres familie Barn med CF: n=41	LAIV bivalent LAIV (nasal) + mono-valent inaktivert influensa B-vaksine (im) Barn med CF som fikk LAIV: n =20	TIV (im) + placebo (nasal)	HAI-titer før og etter vaksinering Laboratorie-bekreftet influensa	Serologisk respons etter hver av vaksinetypene var sammenliknbar hos barna med CF og deres friske familiemedlemmer. Etter hver vaksinering fikk flertallet i begge vaksinegruppene HAI-titer ≥ 1:32 mot de aktuelle H1N1- og H3N2-antigenene. Gjennomsnittlig HAI-titer økte år 2 og 3 både i LAIV- og TIV-gruppene. År 3 var HAI-titer etter LAIV nesten identisk med HAI-titer etter TIV, og gjennomsnittlig HAI-titer (H3N2) etter LAIV var >1:128. ** Om problematikken knyttet til bruk av HAI-titer som korrelat til beskyttelse etter LAIV, se 6.1.* Forekomst av laboratoriebekreftet influensa, respiratorisk sykdom, hospitalisering og død blant CF pasienter var ikke signifikant forskjellig i LAIV- og TIV-gruppene. Det samme gjaldt blant de friske kontrollene.
King et al., *Comparison of live and inactivated influenza vaccine in high risk children*. Vaccine, 1987. **5**(3): p. 234-8. [27]	RCT, dobbelt blindet placebo-kontrollert studie Influensa-sesongen 1984/1985 USA	Pasienter 1-44 år med mild til moderat cystisk fibrose: N = 55	LAIV H1N1 + H3N2 levende, nasalt + mono-valent inaktivert B (i.m.) LAIV: n =27	TIV TIV (i.m.) + placebo nasalt	HAI titer som korrelat til beskyttelse	Serum antistoffrespons (HAI) hos barn ≤ 12 år sammenlignbar for LAIV og TIV. Ungdom og voksne: TIV mer immunogen (HAI) enn LAIV. Tidligere vaksinasjon med TIV ga ingen sikker påvirkning av antistoff-responsen hverken etter LAIV eller TIV.

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Utfall	Resultat
HIV*						
Levin et al., *Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children*. Vaccine, 2008. 26(33): p. 4210-7. [28]	RCT USA	HIV-infiserte barn ≥5 til <18 år på anti-retroviral behandling (stabil sykdom) Barn i begge grupper ble stratifisert etter immuno-logisk status N = 243	LAIV n =122	TIV	HAI titer som korrelat til beskyttelse	Antistoffrespons: Relativ serum antistoffrespons (HAI) etter LAIV og TIV hos barn med HIV var sammenliknbar med respons tidligere vist hos barn uten HIV. Tendens til noe lavere titre etter LAIV sammenliknet med TIV, som hos friske barn. Det var en invers sammenheng mellom plasmanivåene av HIV-RNA ved inklusjon og HAI GMT mot H3N2 hos LAIV-vaksinerte ved 4 uker. For TIV-vaksinerte gjaldt dette alle stammene.
Weinberg et al., *Anti-influenza serum and mucosal antibody responses after administration of live attenuated or inactivated influenza vaccines to HIV-infected children*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2010. 55(2): p. 189-96. [42]	RCT USA	HIV-infiserte barn ≥5 til <18 år på anti-retroviral behandling (stabil sykdom). Barn i begge gruppene stratifisert etter immuno-logisk status N = 243	LAIV N=122	TIV	Samme materiale som studien over (Levin). Karakter-isering av antistoff-respons, inkl. nøytral-iserende antistoff, mucosale antistoffer fra spytt og hetero-subtypisk HAI-antistoff. Shedding (neseprøve) ble målt dag 3, 14 og 28.	Serum: Etter 4 uker hadde TIV-vaksinerte 2-3 ganger høyere titre av nøytraliserende antistoffer enn LAIV-vaksinerte, men andelen personer med beskyttende titer (≥ 1:40) var likt i begge gruppene. (96 % -100 % for influensa A og 81 % - 88 % for influensa B). Begge vaksinene ga også økt "*serum heterosubtypic antibodies*", men med signifikant høyere HAI-titer blant TIV-vaksinerte. Spytt: Begge vaksinetypene induserte «*homotypic*» IgG anti-stoffer ved 4 og 24 uker, men ikke IgA antistoffer ved 4 uker. Bare TIV ga signifikant økning i IgA ved 24 uker. Influensaspesifikke humorale og mucosale antistoffer var signifikant høyere i "*non-shedders*" enn hos "*shedders*".

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Utfall	Resultat
						Både HAI-titer og MN-økning holdt seg ved måling ved 24 uker, noe som antyder at beskyttelsen varer i hvert fall i 6 måneder etter vaksinasjon.
Weinberg et al., *T cell responses of HIV-infected children after administration of inactivated or live attenuated influenza vaccines*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2010. **26**(1): p. 51-9. [30]	RCT USA	HIV-infiserte barn ≥5 til <18 år på anti-retroviral behandling (stabil sykdom) N = 175	LAIV N = 90	TIV	Samme materiale som hos Levin. Sammen-likning av T-cellerespons hos barn med HIV etter LAIV vs TIV	Overraskende funn av kraftig fall i antall influensaspesifikke CD8+ celler 4 og 24 uker etter vaksinasjon med TIV, men ikke ved vaksinasjon med LAIV der nivået var stabilt. Testet både homogene og heterogene influensa A- og B-stammer. Hos friske barn er det tidligere vist økning i tilsvarende ELISPOT-verdier etter både LAIV og TIV. Verken plasma HIV-RNA eller CD4 % endret seg etter vaksinering hos noen av gruppene i denne studien. Flere eldre studier med HIV-pasienter fra tiden før antiretrovirale medika-menter (HAART) har vist en økning i plasma HIV RNA hos disse pasientene etter vaksinering med TIV. Økningen kan ha sammenheng med nedgangen i CD8+ celler forårsaket av TIV. Klinisk signifikans og evt. mekanisme ukjent/uklar.
King et al., *Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immune-deficiency virus-infected and*	RCT, dobbelt blindet klinisk studie USA	HIV-infiserte barn, asymp-tomatiske eller med milde symptomer, N = 49 Sammen-likning: Friske barn	Regime 1: Dose 1 m LAIV, dose 2 m placebo, dose 3 m LAIV Dosene gitt med intervall 28-35 dager	Regime 2: Dose 1 m placebo, dose 2 m LAIV, dose 3 m LAIV Dosene gitt med intervall 28-35 dager	HAI-titer som korrelat til beskyttelse	Etter to doser LAIV hadde 83 % av de friske barna og 77 % av de HIV-infiserte barna ≥ 4 ganger økning i antistoffnivåene til minst en av de tre LAIV-stammene. Det var ingen signifikant forskjell i serologisk respons mellom de to gruppene etter vaksinering med LAIV.

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Utfall	Resultat
noninfected children. Pediatr Infect Disl, 2001. **20**(12): p. 1124-31. [31]						
King et al., *Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immune-deficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults*. JID, 2000. 181(2): p. 725-8. [32]	RCT, placebo-kontrollert klinisk studie USA	HIV-infiserte **voksne** (CDC-klasse A1-2) på stabil anti-retroviral behandling Sammen-likning: Friske voksne Alder: 18-58 år N = 111	LAIV	Placebo	HAI-titer som korrelat til beskyttelse	Få av deltakerne (4-8 %) i begge grupper hadde økning i HAI-titer på ≥ 4 etter vaksinasjon med LAIV sammenliknet med verdier målt før vaksinasjon. Funn samsvarer med andre studier av LAIV hos voksne.
Kreft*						
Carr et al., *Safety and immune-genicity of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children with cancer*. JID, 2011. **204**(10): p. 1475-82. [33]	RCT, multi-senter-studie. USA	Barn med kreft, både hemato-logisk kreft og tumor-sykdom i alderen 2-21 år. Deltakerne hadde mild til moderat immun-suppresjon og deres kreft-sykdom var stabil eller i remisjon. N = 55	LAIV N=28	TIV	Humorale responser målt ved HAI-test, mikro-nøytraliser-ingstest og influensa-spesifikt serum antistoff isotype-konsent-rasjoner v ELISA	TIV induserte signifikant høyere GMT (*geometric mean titers*) etter vaksinasjon for influensa A-virus, større grad av seroproteksjon (% med HAI-titer ≥ 40) mot influensa A/H1N1 og større grad av serokonversjon (% med ≥ 4 ganger økning i HAI-titer etter vaksinasjon) mot A/H3N2 sammenliknet med LAIV. Ingen forskjeller mellom gruppene etter vaksinasjon ble observert mot influensa B virus.
Halasa et al., *Safety of live attenuated influenza vaccine*	RCT, dobbelt blindet.	Barn med kreft i 5-17 år (mild til moderat	LAIV N=10	Placebo	HAI-titer som korrelat til beskyttelse	Beskjeden økning i anti-stoffer etter vaksinasjon med LAIV. HAI-test viste at 33 % av de vaksinerte fikk

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Utfall	Resultat
in mild to moderately immunocompromised children with cancer. Vaccine, 2011. **29**(24): p. 4110-5. [34]	N=20 USA	immun-suppresjon) deres kreft-sykdom var stabil eller i remisjon. 10 barn hadde hematologisk kreft (LAIV, n=4; placebo, n=6); 10 barn hadde tumor-sykdom.				≥ 4 ganger økning for minst en av stammene. Tilsvarende prosent etter mikronøytraliseringstest var 44 %

Merknad 1: Om problematikken knyttet til bruk av HAI-titer som korrelat til beskyttelse etter LAIV, se kapittel 6.1.

Tabell 12.2. Bivirkninger observert i enkeltstudier av LAIV til barn i risikogrupper

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Bivirkninger
Asthma/wheezing/historie med luftveisinfeksjon siste år					
Belshe et al., *Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children*. NEJM, 2007. **356**(7): p. 685-96 [38]	RCT, dobbelt blind fler-nasjonal studie Studie-sentre i USA, Europa, Midt-Østen og Asia Influensa-sesongen 2004/2005	Barn 6-59 måneder, både friske og med luftveis-historikk N = 8 475 Historikk med astma /wheezing: n= 1 145	LAIV Historikk/ diagnose med astma eller wheezing: n = 572	TIV	For barn ≥ 24 md: ingen signifikant økning i *wheezing* i LAIV-gruppen. Hos barna ≤ 24 md. var det flere tilfeller med wheezing I LAIV-gruppen enn I TIV-gruppen (hhv 55/3,2 % vs. 34/2,0 %), og forskjellen ble hovedsakelig sett hos barn ≤ 12 md. Insidensen av andre alvorlige symptomer som oppsto i tide netter vaksinasjon var sammenliknbar i de to gruppene. Det var ett dødsfall i hver av gruppene som ikke var relatert til vaksinasjon (aspirasjon av fremmedlegeme og husbrann). Nye diagnoser med kroniske sykdommer i løpet av 180 dager etter vaksinasjon hadde en insidens på 1,7 % i LAIV-gruppen og 1,3 % TIV-gruppen. Blant barn i alderen 12-59 md uten noen historie med wheezing var hospitaliseringsraten (alle årsaker) lavere i LAIV-gruppen enn i TIV-gruppen.
Fleming et al., *Comparison of the efficacy and safety of live*	RCT, fler-nasjonal studie (open	Barn 6-17 år m/astma-diagnose	LAIV n = 1 114	TIV	Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene mht insidens av astmaforverringer, PEF- (*mean peak expiratory flow*) rater, skåring for

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Bivirkninger
attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. Pediatr Infect Dis Journal, 2006. **25**(10): p. 860-9. [24]	label) N = 2 229 Influensa-sesongen 2002/2003	(mild/ moderat) Studie-sentre i Europa og Israel			astmasymptomer eller registrering av nattlig oppvåkning. Som forventet høyere insidens av tett/rennende nese i LAIV-gruppen og av lokalreaksjoner ved stikkstedet i TIV-gruppen.
Ashkenazi et al., *Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections*. Pediatr Infect Dis Journal, 2006. **25**(10): p. 870-9. [22]	RCT, fler-nasjonal studie (open label) Studie-sentre i Europa og Israel Influensa-sesongen 2002/2003	Barn 6-71 md med dokumen-tasjon på ≥2 luftveis-infeksjoner i løpet av de siste 12 md før vaksinasjon N = 2 187	LAIV n = 1 101	TIV	Ingen signifikant forskjell i *wheezing* i de to gruppene etter vaksinasjon. Rhinitt/rhinorré vanligere i LAIV-gruppen. Otitis media ble også rapportert oftere i LAIV-gruppen enn i TIV-gruppen etter 2.dose (3,7 % vs. 1,8 %). Redusert apetitt var også noe vanligere i LAIV-gruppen. Alvorlige medisinske hendelser ble rapportert hos 5,8 % i LAIV-gruppen og hos 4,7 % i TIV-gruppen. Ingen rapporter om dødsfall.
Redding et al., *Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma*. Pediatr Infect Dis, 2002. **21**(1): p. 44-8.[40]	RCT, dobbelt blindet Høsten 1997 USA	Barn ≥ 9 år med moderat til alvorlig astma N = 48	LAIV N=24	Placebo N=24	Spirometri (FEV1) før og etter vaksinasjon. Peak flow, skåring av kliniske astmasymptomer og nattlig oppvåkning ble registrert opp til 28 dager etter vaksinasjon. Andelen studiedeltagere som opplevde symptomer etter vaksinasjon (10 dager) var den samme i de to gruppene (92 % vs. 91 %, p = 1.0). Ingen alvorlige hendelser ble rapportert.
Gaglani et al., *Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children*	*Open-label field trial* Influensa-sesongene 1998-1999 og	Friske barn 1.5 -18 år med syke-historie på periodisk *wheezing*	Én dose LAIV årlig ila 4-års-periode For hvert av de 4 årene:	Samme intervensjon hos barna uten historikk på wheezing	LAIV gitt til barn med historikk på wheezing (mild intermitterende astma eller reaktive luftveier og frisk siste 12 måneder) var ikke assosiert med økt risiko for akutt respiratorisk sykdom, inkludert akutte astmaepisoder.

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Bivirkninger
with intermittent wheezing in an open-label field trial. Pediatr Infect Dis, 2008. **27**(5): p. 444-52. [39]	2001-2002 USA	Sammen-liknet med friske barn på samme alder.	N=454 N=656 N=656 N=430	For hvert av de 4 årene: N=2952 N=3092 N=2953 N=2478	LAIV var heller ikke assosiert med utvikling av astma hos barn uten historikk på wheezing.
Atopi og familiehistorie på astma					
Miller et al., *Atopy history and the genomics of wheezing after influenza vaccination in children 6-59 months of age*. Vaccine, 2011. **29**(18): p. 3431-7. [41]	Uttrekk fra RCT (dobbelt blind), fler-nasjonal studie (Belshe et al, se over). USA Influensa-sesongen 2004-2005	Barn 6-59 md. Kategor-isert med tanke på familie-historie med atopi/ astma (spørre-skjema til foreldre) og genetiske faktorer (blod-prøver) N=99	TIV	LAIV	Av 99 barn som fullførte studien, utviklet 6 (1 TIV, 5 LAIV) wheezing som krevde medisinsk tilsyn innen 42 dager etter vaksinasjon og 8 (5 TIV, 3 LAIV) fikk laboratoriebekreftet influensa i løpet av samme sesong. Familiehistorikk med astma var assosiert med wheezing etter vaksinasjon. 61 DNA prøver ble analysert i håp om å kunne påvise genetiske varianter assosiert med wheezing etter vaksinasjon, men det kunne ikke påvises noen signifikant assosiasjon med noen av variantene som ble funnet. Forfatterne påpeker selv at resultatene bør brukes med forsiktighet på grunn av få studiedeltagere.
Cystisk fibrose					
Gruber et al., *Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in cystic fibrosis patients and their families: results of a 3-year study.* JID, 1994. **169**(2): p. 241-7. [26]	RCT, dobbelt blindet per familie 3 influensa-sesonger; 1989-1992 USA	Barn 6 md-23 år med cystisk fibrose og deres familie Barn med CF: N = 41	LAIV: bivalent LAIV (nasal) + mono-valent inaktivert influensa B-vaksine (im) Barn m/CF som fikk LAIV n = 20	TIV (im) + placebo (nasal)	Rapporterte bivirkninger etter hver enkelt dose var ikke signifikant forskjellig mellom vaksinegruppene (LAIV/TIV). Ingen signifikant økning i respiratoriske symptomer eller feber blant CF-pasienter som fikk LAIV sammenlignet med CF-pasienter som fikk TIV.
King et al., *Comparison of live and inac-tivated influenza vaccine in high risk children*. Vaccine, 1987. **5**(3): p. 234-8 [27]	RCT, dobbel blindet Influensa-sesongen 1984/1985 USA	Pasienter 1-44 år med mild til moderat cystisk fibrose. N = 55	LAIV: H1N1 + H3N2 levende, nasalt + mono-valent inaktivert B i.m. LAIV: n = 27	TIV: TIV i.m. + Placebo nasalt	Både LAIV og TIV var godt tolerert, ingen forskjell i vaksinegruppene vedrørende systemiske eller respiratoriske symptomer.

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Bivirkninger
HIV					
Levin et al., *Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children*. Vaccine, 2008. 26(33): p. 4210-7. [28]	RCT USA	HIV-infiserte barn ≥5 til <18 år på anti-retroviral behandling (stabil sykdom). Barn i begge grupper stratifisert etter immuno-logisk status N = 243	LAIV n = 122	TIV	Bivirkningsprofilen etter både LAIV og TIV hos barna med HIV som ble studert, tilsvarte det som tidligere er vist hos barn uten HIV. Shedding av vaksinevirus etter LAIV var også tilsvarende det som er vist hos barn uten HIV. Det ble ikke funnet noen økning fra baseline i median/gjennomsnittlig plasma virus-load eller CD4-prosent, uavhengig av vaksine og immunologisk status, på noe tidspunkt i studien.
Weinberg et al., *T cell responses of HIV-infected children after administration of inactivated or live attenuated influenza vaccines*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2010. **26**(1): p. 51-9. [30]	RCT USA N=175	HIV-infiserte barn ≥5 til <18 år på anti-retroviral behandling (stabil sykdom) N = 175	LAIV n = 90	TIV	Overraskende funn av kraftig fall i antall influensaspesifikke CD8+ celler 4 uker etter vaksinasjon med TIV, men ikke ved vaksinasjon med LAIV der nivået er stabilt. Hos friske barn er det tidligere vist økning i tilsvarende ELISPOT-verdier etter både LAIV og TIV. Klinisk signifikans og evt. mekanisme ukjent.
King et al., *Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children*. Pediatr Infect Disl, 2001.	RCT, dobbelt blindet USA	HIV-infiserte barn, asymp-tomatiske eller med milde symptomer Sammen-likning: Friske barn N = 49	Regime 1: Dose 1 m LAIV, dose 2 m placebo, dose 3 m LAIV Dosene gitt med intervall 28-35 dager	Regime 2: Dose 1 m placebo, dose 2 m LAIV, dose 3 m LAIV Dosene gitt med intervall 28-35 dager	Ingen signifikante forskjeller i rapporterte bivirkninger mellom HIV-infiserte og friske barn etter vaksinering med LAIV. Ingen signifikant forskjell i geometrisk mean HIV RNA-konsentrasjoner, CD4-tall eller CD4-prosent, ingen forlenget shedding eller økt mengde vaksinevirus-utskillelse hos HIV-infiserte etter LAIV.

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Bivirkninger
20(12): p. 1124-31. [31]					
King et al., *Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults*. JID, 2000. 181(2): p. 725-8. [32]	RCT USA N=111	HIV-infiserte voksne 18-58 år i CDC-klasse A1-2 på stabil anti-retroviral behandling Sammen-likning: Friske voksne N = 111	LAIV	Placebo	Rapporterte reaksjoner fordelte seg likt mellom LAIV og placebogruppen med unntak av rennende/tett nese som var vanligere hos de som var vaksinert med LAIV, uavhengig av HIV-status. Det ble ikke observert forlenget shedding hos HIV-infiserte pasienter. Vaksinasjon med LAIV påvirket ikke HIV RNA nivåer eller CD4-tall hos HIV-infiserte.
Kreft					
Carr et al., *Safety and immune-genicity of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children with cancer*. JID, 2011. **204**(10): p. 1475-82. [33]	RCT USA	Barn med kreft 2-21 år (gj.snitt 10,4 år). Mild til moderat immun-suppresjon og stabil sykdom/ remisjon. Både hemato-logisk kreft og tumor-sykdom N = 55	LAIV n = 28	TIV	Begge vaksinene ble godt tolerert. Rapporterte bivirkninger var sammenliknbare i begge grupper, med unntak av lokalreaksjon på stikkstedet etter TIV. Forlenget vaksinevirusutskillelse (shedding) etter vaksinasjon med LAIV ble ikke påvist.
Halasa et al., *Safety of live attenuated influenza vaccine in mild to moderately immune-*	RCT, dobbelt blindet USA	Barn med kreft 5-17 år, mild til moderat immun-suppresjon	LAIV, N=10 Barn med hema-tologisk kreft n = 4	Placebo Barn med hema-tologisk kreft n = 6	Rennende/tett nese hos alle mottagere av LAIV. Ingen av de vaksinerte fikk alvorlige bivirkninger, og forlenget vaksinevirusutskillelse (shedding) etter vaksinasjon med LAIV ble ikke påvist.

Forfatter/år	Design	Populasjon	Tiltak	Komparator	Bivirkninger
compromised children with cancer. Vaccine, 2011. **29**(24): p. 4110-5. [34]		N = 20 (10 med hematolo-gisk kreft)			

12.5 Ordliste og forkortelser

BMI *Body Mass Index*; kroppsmasseindeks. Et mål for balansen mellom høyde og vekt som indikerer om en person er over- eller undervektig.

ECDC *European Centre for Disease Prevention and Control*; et uavhengig EU-organ som arbeider for et styrket forsvar mot infeksjonssykdommer i EU/EEA-området.

ELISPOT *Enzyme-Linked ImmunoSpot assay*; en test for cellulære immunresponser.

EMA *European Medicines Agency*; det europeiske legemiddelbyrået, er legemiddelmyndighet for EU-området.

GBS: Guillain-Barrés syndrom

GMT: *Geometric mean titer*; geometrisk gjennomsnittlig titer

HA Hemagglutinin; ett av to overflateproteiner i influensaviruset

HAI: *Hemagglutination inhibition assay*; hemagglutinasjonsinhibisjonstest

Head-to-head-studier: I vaksinesammenheng sammenlikner man her effekten av to ulike vaksiner mot samme sykdom. I slike studier vaksineres to sammenliknbare grupper med hver sin vaksine.

Immunogenisitet: Evnen smittsomme agens eller vaksiner har til å fremkalle en immunrespons i kroppen slik at det dannes antistoffer.

IV: Inaktivert vaksine; en vaksine fremstilt av mikroorganismer (virus, bakterier eller annet) som er drept («inaktivert») ved kjemiske eller fysiske prosesser. Inaktiverte vaksiner kan ikke gi infeksjon hos den vaksinerte.

LAIV: Levende attenuert influensavaksine; Influensavaksine som består av levende svekkede (attenuerte) influensavirus. Vaksinevirus er svekket i en slik grad at de kan replikere hos vaksinerte personer og gi en immunrespons. Attenuerte vaksinevirus forårsaker vanligvis mild eller ingen sykdom hos den vaksinerte.

MN-assay: *Microneutralization assay*, for påvisning av virusspesifikke nøytraliserende antistoffer mot influensavirus i sera fra mennesker eller dyr.

PICO: «*Patient-Intervention-Comparison-Outcome*»; en måte å systematisere og dele opp kliniske spørsmål på. Brukes for å underlette oppbygging av søkestrategi for å finne relevante vitenskapelige publikasjoner.

Q/LAIV: Kvadrivalent (*quadrivalent*) levende attenuert influensavaksine; LAIV-vaksine som inneholder 4 influensavirusstammer; 2 A-stammer og 2 B-stammer.

RCT: Randomisert kontrollert studie; Et **studiedesign** hvor deltakerne er randomisert (tilfeldig fordelt) til en tiltaks- og kontrollgruppe. Resultatene blir vurdert ved å sammenlikne **utfall** i behandlings-/tiltaksgruppen og kontrollgruppen. Den tilfeldige fordelingen av deltakere til to (eller flere) grupper skal i teorien sikre at gruppene er like med hensyn til demografiske og sykdomsspesifikke variabler samt konfunder-variabler.

RD: *Risk difference*; risikodifferanse; forskjellen i risiko mellom to grupper.

RR: *Risk ratio*; relativ risiko; forholdet mellom risikoen i to grupper. En RR på 1 tilsvarer at det ikke er noen forskjell i risiko mellom de to gruppene. For et uønsket utfall vil en RR < 1 indikere at tiltaket er et effektivt verktøy for å redusere risikoen for dette utfallet.

Serokonversjon: For influensa defineres dette vanligvis som: Minst 4 ganger økning i HAI titer etter vaksinasjon sammenliknet med før vaksinasjon, eller en økning fra < 10 til ≥ 40.

Seroproteksjon: For influensa defineres dette vanligvis som: HAI-titer ≥ 40 etter vaksinasjon

Shedding: Vaksinevirusutskillelse

TIV: Trivalent inaktivert influensavaksine

VE: *Vaccine **effectiveness***: Et mål for vaksinens effektivitet - i hvilken grad den hindrer sykdom hos de vaksinerte - når den brukes under tilnærmet normale forhold. Målet oppgis i prosent.

*Vaccine **efficacy***: Også omtalt som "effisiens"; et mål for vaksinens effektivitet - i hvilken grad den hindrer sykdom hos de vaksinerte - under kontrollerte forhold, som i kliniske studier. Målet oppgis i prosent.

WHO: *World Health Organisation*; Verdens helseorganisasjon

12.6 Interessekonflikter

Alle arbeidsgruppens medlemmer ble bedt om å rapportere mulige forhold som kunne være av betydning for den enkeltes habilitet for det aktuelle oppdraget. Folkehelseinstituttet har utarbeidet et habilitetserklæringsskjema for medlemmer av rådgivende utvalg som ble benyttet. Ingen av de fjorten medlemmene i arbeidsgruppen erklærte interessekonflikter i forhold til oppdraget.

13 Referanser

1. SAGE Working Group on influenza vaccines and immunization, *Background Paper on Influenza Vaccines and Immunization*, in *SAGE meeting of April 2012*. 2012, WHO Strategic Advisory Group of Experts on immunization (SAGE): Geneva.
2. World Health Organization *Vaccines against influenza WHO position paper - November 2012*. WER, 2012. **87**, 461-476.
3. Nicoll, A., et al., *The scientific basis for offering seasonal influenza immunisation to risk groups in Europe.* Euro Surveillance: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin, 2008. **13**(43): p. 23.
4. O'Brien, M.A., et al., *Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children.* Pediatrics, 2004. **113**(3 Pt 1): p. 585-93.
5. Pebody, R.G., et al., *Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010.* Euro Surveillance: Bulletin Europeen sur les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin, 2010. **15**(20): p. 20.
6. Nasjonalt folkehelseinstitutt. *Notat - målgrupper for influensavaksinasjon sesongen 2014/2015*. 2014 17.06.2014]; Available from: http://www.fhi.no/dokumenter/ed738b6016.pdf.
7. Nasjonalt folkehelseinstitutt, *Influensa*, in *Nettbasert veileder i smittevern for kommunehelsetjenesten (Smittevernboka)*, H. Blystad, Editor. 2014.
8. Nasjonalt folkehelseinstitutt, *Influensavaksinasjon - veileder for helsepersonell*, in *Vaksinasjonsboka*, S. Sandbu, Editor. 2014, Avdeling for vaksine: Oslo.
9. European Medicines Agency. *Assessment report Fluenz Tetra: Procedure No. EMEA/H/C/002617/0000*. 2013 19.09.2013 15.05.2014]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002617/WC500158413.pdf
10. Hannoun, C., *The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines.* Expert Review of Vaccines, 2013. **12**(9): p. 1085-94.
11. Statens legemiddelverk. *Preparatomtale Fluarix®*. 2014 31.07.2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/02-1030.pdf.
12. Statens legemiddelverk. *Preparatomtale Influvac®*. 2014 31.07.2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/2001-00667.pdf
13. Statens legemiddelverk. *Preparatomtale Vaxigrip®*. 2014 31.07.2014]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/_layouts/Preparatomtaler/Spc/07-4931.pdf
14. Statens legemiddelverk. *Preparatomtale Fluenz Tetra®*. 2013.
15. Jefferson, T., et al. *Vaccines for preventing influenza in healthy children*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2012. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub4.
16. Belshe, R.B., et al., *Correlates of immune protection induced by live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza virus vaccine.* Journal of Infectious Diseases, 2000. **181**(3): p. 1133-7.
17. Clements, M.L., et al., *Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus.* Journal of Clinical Microbiology, 1986. **24**(1): p. 157-60.

18. Forrest, B.D., et al., *Correlation of cellular immune responses with protection against culture-confirmed influenza virus in young children.* Clinical & Vaccine Immunology: CVI, 2008. **15**(7): p. 1042-53.

19. Falkenhorst, G., et al., *Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany.* Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013. **11**(56): p. 1557-1564.

20. Cates Christopher, J. and H. Rowe Brian *Vaccines for preventing influenza in people with asthma*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD000364.pub4.

21. Ambrose, C.S., et al., *The efficacy of intranasal live attenuated influenza vaccine in children 2 through 17 years of age: a meta-analysis of 8 randomized controlled studies.* Vaccine, 2012. **30**(5): p. 886-92.

22. Ashkenazi, S., et al., *Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections.* Pediatric Infectious Disease Journal, 2006. **25**(10): p. 870-9.

23. Belshe, R.B., et al., *Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children 6 months to 17 years of age.* Influenza & Other Respiratory Viruses, 2010. **4**(3): p. 141-5.

24. Fleming, D.M., et al., *Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma.* Pediatric Infectious Disease Journal, 2006. **25**(10): p. 860-9.

25. Ambrose, C.S., et al., *The safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in young children with asthma or prior wheezing.* European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2012. **31**(10): p. 2549-57.

26. Gruber, W.C., et al., *Comparison of live attenuated and inactivated influenza vaccines in cystic fibrosis patients and their families: results of a 3-year study.* Journal of Infectious Diseases, 1994. **169**(2): p. 241-7.

27. King, J.C., Jr., et al., *Comparison of live and inactivated influenza vaccine in high risk children.* Vaccine, 1987. **5**(3): p. 234-8.

28. Levin, M.J., et al., *Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children.* Vaccine, 2008. **26**(33): p. 4210-7.

29. Weinberg, A., et al., *High proportions of regulatory B and T cells are associated with decreased cellular responses to pH1N1 influenza vaccine in HIV-infected children and youth (IMPAACT P1088).* Human vaccines & Immunotherapeutics, 2013. **9**(5): p. 957-68.

30. Weinberg, A., et al., *T cell responses of HIV-infected children after administration of inactivated or live attenuated influenza vaccines.* AIDS Research & Human Retroviruses, 2010. **26**(1): p. 51-9.

31. King, J.C., Jr., et al., *Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children.* Pediatric Infectious Disease Journal, 2001. **20**(12): p. 1124-31.

32. King, J.C., Jr., et al., *Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults.* Journal of Infectious Diseases, 2000. **181**(2): p. 725-8.

33. Carr, S., et al., *Safety and immunogenicity of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children with cancer.* Journal of Infectious Diseases, 2011. **204**(10): p. 1475-82.

34. Halasa, N., et al., *Safety of live attenuated influenza vaccine in mild to moderately immunocompromised children with cancer.* Vaccine, 2011. **29**(24): p. 4110-5.

35. Goossen Ginette, M., C.M. Kremer Leontien, and D. van de Wetering Marianne *Influenza vaccination in children being treated with chemotherapy for cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013. DOI: 10.1002/14651858.CD006484.pub3.

36. European Medicines Agency. *Assessment report Fluenz: Procedure No. EMEA/H/C/001101* 2011 15.05.2014]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001101/WC500103711.pdf.

37. Bernstein, D.I., et al., *Effect of yearly vaccinations with live, attenuated, cold-adapted, trivalent, intranasal influenza vaccines on antibody responses in children.* Pediatric Infectious Disease Journal, 2003. **22**(1): p. 28-34.

38. Belshe, R.B., et al., *Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children.[Erratum appears in N Engl J Med. 2007 Mar 22;356(12):1283].* New England Journal of Medicine, 2007. **356**(7): p. 685-96.

39. Gaglani, M.J., et al., *Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with intermittent wheezing in an open-label field trial.* Pediatric Infectious Disease Journal, 2008. **27**(5): p. 444-52.

40. Redding, G., et al., *Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma.* Pediatric Infectious Disease Journal, 2002. **21**(1): p. 44-8.

41. Miller, E.K., et al., *Atopy history and the genomics of wheezing after influenza vaccination in children 6-59 months of age.* Vaccine, 2011. **29**(18): p. 3431-7.

42. Weinberg, A., et al., *Anti-influenza serum and mucosal antibody responses after administration of live attenuated or inactivated influenza vaccines to HIV-infected children.* Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS, 2010. **55**(2): p. 189-96.

43. Block, S.L., et al., *Shedding and immunogenicity of live attenuated influenza vaccine virus in subjects 5-49 years of age.* Vaccine, 2008. **26**(38): p. 4940-6.

44. Vesikari, T., et al., *A randomized, double-blind study of the safety, transmissibility and phenotypic and genotypic stability of cold-adapted influenza virus vaccine.* Pediatric Infectious Disease Journal, 2006. **25**(7): p. 590-5.

45. Murphy, B.R. and K. Coelingh, *Principles underlying the development and use of live attenuated cold-adapted influenza A and B virus vaccines.* Viral Immunology, 2002. **15**(2): p. 295-323.

46. Moro, P.L., et al., *Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the*

Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2011. **204**(2): p. 146.e1-7.

47. Moro, P.L., et al., *Safety of seasonal influenza and influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines in pregnancy.* Expert Review of Vaccines, 2012. **11**(8): p. 911-21.
48. Toback, S.L., et al., *Maternal outcomes among pregnant women receiving live attenuated influenza vaccine.* Influenza & Other Respiratory Viruses, 2012. **6**(1): p. 44-51.
49. Amorij, J.P., et al., *Needle-free influenza vaccination.* The Lancet Infectious Diseases, 2010. **10**(10): p. 699-711.
50. Flood, E.M., et al., *A survey of children's preferences for influenza vaccine attributes.* Vaccine, 2011. **29**(26): p. 4334-40.
51. European Centre for Disease Prevention and Control (CDC). *Influenza vaccination - Seasonal influenca vaccines*. Accessed 29. August 2014]; Available from: http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/seasonal_influenza/vaccines/Pages/influenza_vaccination.aspx.
52. Public Health England, *Influenza: the green book, chapter 19*, in *Immunisation against infectious disease*, D. Salisbury and M. Ramsay, Editors. 2014: London, UK. p. 185-218.
53. Haut Conseil de la santé publique. *Avis - Relatif á l'utilisation du vaccin vivant atténué contre la grippe saisonnière FluenzTetra®*. 2014 Accessed 29. August 2014]; Available from: http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=448.
54. National Institute for Public Health and the Environment. *Flujab 2013 - Details about the 2013 flu jab 2013*. 2013 29. August 2014]; Available from: http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:5284&type=org&disposition=inline&nsnc=1.
55. Statens Serum Institut (SSI) *Influenzavaccination 2013/2014*. EPI-NYT (Uge 39), 2013.
56. Institutet för hälsa och välfärd (THL). *Sesonginfluensavacinering*. 2013 Accessed 29. August 2014]; Available from: http://www.thl.fi/sv_SE/web/rokottajankasikirja-sv/sasongsinfluensavaccin.
57. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), *Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - United States, 2014-15 Influenza Season.* Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), 2014. **63**(32): p. 691-697.
58. National Advisory Committee on Immunization *Statement om seasonal influenza vaccine for 2013-2014*. Canada Communicable Disease Report, 2013. **39**, ACS-4.
59. Comité sur l'immunisation du Québec. *Use of Live-Attenuated Influenza Virus Vaccine (LAIV), Flumist in children and adolescents aged 2-17 years of age with chronic conditions*. 2012; Available from: http://www.inspq.qc.ca

http://www.inspq.qc.ca/pdf/publications/1454_UtilisVVAIEnfantAdo2-17MalChron_VA.pdf.