

Helseeffekt av influensavaksine til eldre og kronisk syke

Rapport fra Kunnskapssenteret nr 12-2009

Kunnskapsoppsummering



 kunnskapssenteret

Bakgrunn: På oppdrag fra allmenpraktiker Ottar Grimstad ble vi bedt om å finne dokumentasjonsgrunnlaget for effekten av influensavaksinering av eldre og personer med kronisk sykdom. **Metode:** Vi søkte etter systematiske oversikter som hadde vurdert effekten av influensavaksine til eldre eller personer med kronisk sykdom. Vi oppdaterte de systematiske oversiktene vi inkluderte, og søkte etter randomiserte kontrollerte forsøk om effekten av influensavaksine til eldre og personer med kronisk sykdom. Vi inkluderte endepunktene totaldødelighet, influensaforårsaket komplikasjon (lungebetennelse), sykehusinnleggelser, influensa (laboratiebekreftet), influensalignende sykdom og uønskede hendelser. • Vi inkluderte fem systematiske oversikter som vurderte effekten av influensavaksine til eldre, til personer med kronisk obstruktiv lungesykdom, astma, bronkiektasier og cystisk fibrose. Vi inkluderte én randomisert kontrollert studie og 12 observasjonsstudier i oppdatering av oversikten om effekt av influensavaksine til eldre. Vi inkluderte i tillegg fire randomiserte kontrollerte studier hvor effekten ble målt hos pasienter med levercirrhose, *(fortsetter på baksiden)*

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Postboks 7004, St. Olavsplass
N-0130 Oslo
(+47) 23 25 50 00
www.kunnskapssenteret.no
Rapport: ISBN 978-82-8121-258-9 ISSN 1890-1298

nr 12-2009

 kunnskapssenteret

(fortsettelsen fra forsiden)

multippel sklerose, hiv-infeksjon, og hjerte- og karsykdommer.

Resultat: Dokumentasjonsgrunnlaget for effekten av influensavaksine til eldre inkluderer over 2,5 millioner mennesker fra seks randomiserte kontrollerte studier og 60 observasjonsstudier. Resultatene viste at influensavaksine muligens reduserer risiko for influensa og influensalignende sykdom hos eldre som bor utenfor institusjon. Influensavaksine påvirker muligens ikke totaldødelighet og lungebetennelse til eldre personer som bor utenfor institusjon. Influensavaksine reduserer muligens risiko for influensalignende sykdom hos eldre som bor i institusjon, personer med kronisk hjerte- og karsykdom og personer med hiv-infeksjon. Dokumentasjonsgrunnlaget er gjennomgående av lav og svært lav kvalitet, og resultatene er dermed beheftet med stor usikkerhet. **Konklusjon:** Kunnskapsgrunnlaget for å si noe om effekten av influensavaksine til eldre og kronisk syke personer er mangelfullt.

Tittel	Helseeffekt av influensavaksine til eldre og kronisk syke
Institusjon	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Ansvarlig	Magne Nylenna, <i>fung. direktør</i>
Forfattere	Gunn E. Vist, <i>prosjektleder</i> Ingvil Sæterdal, <i>forsker</i> Marit Johansen, <i>bibliotekar</i> Marianne Riise Bergsaker, <i>overlege, folkehelseinstituttet</i> Siri Helene Hauge, <i>lege, Folkehelseinstituttet</i> Atle Fretheim (<i>forskningsleder</i>)
ISBN	978-82-8121-258-9
ISSN	1890-1298
Rapport	Nr 12 – 2009
Prosjektnummer	475
Rapporttype	Kunnskapsoppsummering
Antall sider	75 (110 med vedlegg)
Oppdragsgiver	Ottar Grimstad (allmennpraktiserende lege)
Sitering	Vist GE, Sæterdal I, Johansen M, Bergsaker MR, Hauge SH, Fretheim A. Helseeffekt av influensavaksine til eldre og kronisk syke. Rapport Nr 12-2009. Oslo: Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, 2009.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fremskaffer og formidler kunnskap om effekt av metoder, virkemidler og tiltak og om kvalitet innen alle deler av helsetjenesten. Målet er å bidra til gode beslutninger slik at brukerne får best mulig helsetjenester. Senteret er formelt et forvaltningsorgan under Helsedirektoratet, uten myndighetsfunksjoner. Kunnskapssenteret kan ikke instrueres i faglige spørsmål.

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten
Oslo, mai 2009

1-side oppsummering

Denne kunnskapsoppsummeringen presenterer dokumentasjonsgrunnlaget om effekten av influensavaksinering av eldre og personer med kronisk sykdom.

Vi søkte etter systematiske oversikter som hadde vurdert effekten av influensavaksiner til eldre eller personer med kronisk sykdom. Vi oppdaterte de systematiske oversiktene vi inkluderte, og søkte etter randomiserte kontrollerte forsøk om effekten av influensavaksiner til eldre og personer med kronisk sykdom. Vi inkluderte endepunktene totaldødelighet, influensaforårsaket komplikasjon (lungebetennelse), sykehusinnleggelses, influensa (laboratoriebekreftet), influensalignende sykdom og uønskede hendelser.

Vi inkluderte fem systematiske oversikter som vurderte effekten av influensavaksiner til eldre, til personer med kronisk obstruktiv lungesykdom, astma, bronkiektasier og cystisk fibrose. Vi inkluderte én randomisert kontrollert studie og 12 observasjonsstudier i oppdatering av oversikten om effekt av influensavaksiner til eldre. Vi inkluderte i tillegg fire randomiserte kontrollerte studier hvor effekten ble målt hos pasienter med levercirrhose, multippel sklerose, HIV- infeksjon, og hjerte- og karsykdommer.

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekten av influensavaksiner til eldre inkluderer over 2,5 millioner mennesker fra seks randomiserte kontrollerte studier og 60 observasjonsstudier. Resultatene viste at influensavaksiner muligens reduserer risiko for influensa og influensalignende sykdom hos eldre som bor utenfor institusjon. Influensavaksiner påvirker muligens ikke totaldødelighet og lungebetennelse til eldre personer som bor utenfor institusjon. Influensavaksiner reduserer muligens risiko for influensalignende sykdom hos eldre som bor i institusjon, personer med kronisk hjerte- og karsykdom og personer med HIV- infeksjon. Dokumentasjonsgrunnlaget er gjennomgående av lav og svært lav kvalitet, og resultatene er dermed beheftet med stor usikkerhet.

For de andre endepunktene og de andre kroniske sykdommene er dokumentasjonen enten manglende eller av for lav kvalitet til at det kan trekkes konklusjoner.

Kunnskapsgrunnlaget for å si noe om effekten av influensavaksiner til eldre og kronisk syke personer er mangelfullt.

Sammendrag

BAKGRUNN

Hvert år blir det bestilt influensavaksine til den norske befolkningen. Helsemyndighetene oppfordrer personer over 65 år og voksne og barn med noen kroniske sykdommer til å ta influensavaksinen. Det er reist spørsmål om hvor effektiv vaksinen egentlig er, spesielt blant eldre og/eller kronisk syke. Denne kunnskapsoppsummeringen presenterer dokumentasjonsgrunnlaget om effekten av influensavaksinering av eldre og kronisk syke personer.

METODE

Vi søkte etter systematiske oversikter som hadde vurdert effekten av influensavaksiner til eldre eller personer med kronisk sykdom. Vi oppdaterte de systematiske oversiktene som vi inkluderte, og søkte etter randomiserte kontrollerte forsøk om effekten av influensavaksine til personer med kronisk sykdom. Vi inkluderte endepunktene:

- totaldødelighet
- influensaforårsaket komplikasjon (lungebetennelse)
- sykehusinnleggelse
- influensa (laboratiebekreftet)
- influensalignende sykdom
- uønskede hendelser

For hvert av endepunktene analyserte vi de randomiserte kontrollerte studiene og observasjonsstudiene separat. Vi har rapportert alle resultatene, men vi har basert konklusjonene våre på den dokumentasjonen som hadde høyeste kvalitet.

RESULTAT

Litteratursøket identifiserte 826 referanser for systematiske oversikter. Vi inkluderte fem systematiske oversikter som vurderte effekten av influensavaksine til personer som:

- er 65 år eller eldre
- har kronisk obstruktiv lungesykdom
- har astma

- har bronkiektasier
- har cystisk fibrose

Litteratursøk etter enkeltstudier identifiserte 3155 referanser. Vi inkluderte én randomisert kontrollert studie og 12 observasjonsstudier i oppdateringen av oversikten om effekt av influensavaksine til eldre. Vi inkluderte også fire randomiserte kontrollerte studier om effekten av influensavaksine hos kronisk syke personer med:

- levercirrhose
- multippel sklerose
- HIV- infeksjon
- hjerte- og karsykdommer

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekten av influensavaksine til eldre inkluderte over 2,5 millioner mennesker fra seks randomiserte kontrollerte studier og 60 observasjonsstudier. Dokumentasjonsgrunnlaget var gjennomgående av lav og svært lav kvalitet, og er dermed beheftet med stor usikkerhet.

For eldre som bodde i institusjon reduserte influensavaksine muligens risiko for influensalignende sykdom (RR 0.51 (0.12 til 0.90) 2 RCTer, 4 357 personer). Dokumentasjonen var av lav kvalitet. For de andre endepunktene var kvaliteten på dokumentasjonen svært lav.

For eldre som bodde utenfor institusjon reduserte influensavaksine muligens risiko for influensa (RR 0.39 (0.24 til 0.63) 2 RCTer, 2 473 personer) og influensalignende sykdom (RR 0.60 (0.47 til 0.78) 3 RCTer, 3 172 personer). Dokumentasjonen var av lav kvalitet. Influensavaksine påvirket muligens ikke antall lungebetennelser (RR 0.88 (0.64 til 1.20) 2 observasjonsstudier, 18 090 personer) eller totaldødeligheten (RR 1.16 (0.34 til 4.03) 2 RCTer, 1 334 personer). Dokumentasjonen var av lav kvalitet. For de andre endepunktene var kvaliteten på dokumentasjonen svært lav.

For to endepunkter hos eldre som bodde utenfor institusjon var det forskjell i konklusjonen mellom randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier. For begge endepunktene var de randomiserte kontrollerte studiene av lav kvalitet og observasjonsstudiene av svært lav kvalitet. Observasjonsstudiene rapporterte en reduksjon i totaldødelighet mens de randomiserte kontrollerte studiene ikke viste signifikante funn. For endepunktet laboratoriebekreftet influensa rapporterte de randomiserte kontrollerte studiene en reduksjon mens observasjonsstudiene ikke viste signifikante funn.

Influensavaksine reduserte muligens risiko for influensalignende sykdom hos personer med kronisk hjerte- og karsykdom (RR 0.62 (0.39 til 0.98) 2 studier, 959 personer) og personer med HIV- infeksjon (RR 0.59 (0.36 til 0.99) 1 studie, 102 personer). Dokumentasjonen var av lav kvalitet. For de andre endepunktene og de andre kroniske sykdommene var kvaliteten på dokumentasjonen enten manglende eller av for lav kvalitet til at det kunne trekkes konklusjoner. Studiene av influensavaksine til

kronisk syke personer omfattet kronisk obstruktiv lungesykdom (180 personer), astma (353 personer), kronisk hjerte- og karsykdom (959 personer), HIV- infeksjon (102 personer), levercirrhose (311 personer) og multippel sklerose (104 personer).

DISKUSJON

Samlet dokumentasjonsgrunnlag for effekten av influensavaksine til eldre kom fra studier som inkluderte over 2,5 millioner mennesker. Dokumentasjonen var gjennomgående av lav og svært lav kvalitet. Der vi har konkludert, er konklusjonene be-
heftet med stor usikkerhet. Den lave kvaliteten skyldes blant annet at 97 % av studiepopulasjonen kom fra observasjonsstudier der mange av dem har usikkerhet omkring sammensetningen av sammenligningsgruppene og har ikke justerte analyser. På grunn av disse svakhetene var dokumentasjonen fra observasjonsstudier flere ganger vurdert til å være av lavere kvalitet enn relativt små randomiserte kontrollerte forsøk. Selv de relativt store studiene omfattet få mennesker med tanke på hvor sjeldent enkelte av endepunktene inntraff.

Dokumentasjonsgrunnlaget for effekten av influensavaksine til personer med kronisk sykdom kommer fra randomiserte kontrollerte studier, men dokumentasjonen var også her gjennomgående av lav og svært lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes i stor grad at de randomiserte kontrollerte studiene omfattet få mennesker med tanke på hvor sjeldent enkelte av endepunktene inntraff.

KONKLUSJON

For eldre som bor utenfor institusjon reduserer muligens influensavaksine risikoen for influensa og influensalignende sykdom. Influensavaksinering påvirker muligens ikke risiko for lungebetennelse eller totaldødelighet.

For eldre som bor i institusjon kan det se ut til at influensavaksine muligens reduserer risiko for influensalignende sykdom.

For personer med kronisk hjerte- og karsykdom og personer med HIV- infeksjon reduserer muligens influensavaksine risikoen for influensalignende sykdom. Influensavaksine påvirker muligens ikke totaldødelighet hos personer med hjerte- og karsykdommer.

For de andre endepunktene og for personer med de andre kroniske sykdommene som vi har evaluert, er dokumentasjonen om helseeffekten av influensavaksine stort sett manglende eller av for lav kvalitet til at det kan trekkes konklusjoner.

Kunnskapsgrunnlaget for å si noe om effekten av influensavaksine til eldre og kronisk syke personer er mangelfullt.

Key messages

Influenza vaccination of elderly and people with chronic illness

This review presents the available documentation of the health effects of influenza vaccination to the elderly and people suffering from chronic illness.

We searched for systematic reviews of the effects of influenza vaccine to the elderly and chronic ill. We updated the systematic reviews that we included, and we searched for randomized controlled trials (RCTs) of the effect of influenza vaccine to people with chronic illness. We included the following outcomes; all cause mortality, complications due to influenza (pneumonia), hospital admissions, influenza (laboratory confirmed), influenza like illness and adverse events.

We included five systematic reviews that assessed the effect of influenza vaccination to the elderly, to people with chronic obstructive lung disease, asthma, bronchiectasis, and cystic fibrosis. We included one RCT and 12 observational studies for update of the effect of influenza vaccination on elderly. We additionally included four RCTs where the effect had been measured in people with cirrhosis of the liver, multiple sclerosis, HIV- infection, and cardio vascular disease.

The evidence for influenza vaccine to elderly included more than 2,5 million people who had been included in six RCTs and 60 observational studies. Results indicate that influenza vaccine possibly reduce the risk of influenza and influenza like illness for community dwelling elderly. Influenza vaccine does possibly not influence the risk of all cause mortality or pneumonia for community dwelling elderly. Influenza vaccine possibly reduce the risk of influenza like illness for elderly living in institution, people with chronic hearth disease and people with HIV-infection. The quality of the evidence is low and very low, and results are uncertain. For the other outcomes and the other chronic diseases, evidence were either lacking or of very low quality.

The evidence regarding effect of influenza vaccine to elderly and people with chronic illness is sparse.

Executive summary

Influenza vaccination of elderly and people with chronic illness

BACKGROUND

Elderly people and people who suffer from chronic illness are encouraged to get the influenza vaccine. There have, however, been raised questions regarding the effectiveness. This review presents the available documentation of the health effects of influenza vaccination to the elderly and people suffering from chronic illness.

METHODS

We searched for systematic reviews of the effects of influenza vaccine to the elderly and chronic ill. We updated the systematic reviews that we included, and we searched for randomized controlled trials (RCTs) of the effect of influenza vaccine to people with chronic illness. We included the following outcomes:

- all cause mortality
- complications due to influenza (pneumonia)
- hospital admissions
- influenza (laboratory confirmed)
- influenza like illness
- adverse events

We analysed the results from RCTs and observational studies separately for each of the outcomes. We have reported all the results but have based our conclusions on the studies representing the highest available quality.

RESULTS

The literature search identified 826 references for systematic reviews; we included five systematic reviews that assessed the effect of influenza vaccination to

- elderly people
- people with chronic obstructive lung disease
- people with asthma

- people with bronchiectasis
- people with cystic fibrosis

The literature search for studies identified 3155 references; we included one RCT and 12 observational studies for update of the effect of influenza vaccination on elderly people. We additionally included four RCTs where the effect had been measured in people with

- cirrhosis of the liver
- multiple sclerosis
- HIV- infection
- cardio vascular disease

The evidence for influenza vaccine to elderly included more than 2,5 million people who had been included in six RCTs and 60 observational studies. The level of evidence is of low and very low quality.

There is low quality evidence that influenza vaccine may possibly reduce the risk of influenza like illness for elderly living in institution (RR 0.51 (0.12 to 0.90) 2 RCTs, 4 357 people). The quality of the other endpoints is very low.

For community dwelling elderly, there is low quality evidence that influenza vaccine may possibly reduce the risk of influenza (RR 0.39 (0.24 to 0.63) 2 RCTs, 2 473 people), and influenza like illness (RR 0.60 (0.47 to 0.78) 3 RCTs, 3 172 people). Also for elderly living in institution, there is low quality evidence that influenza vaccine possibly does not influence the risk of pneumonia (RR 0.88 (0.64 to 1.20) 2 observational studies, 18 090 people), or all cause mortality (RR 1.16 (0.34 to 4.03) 2 RCTs, 1 334 people). The quality of the other endpoints is very low.

Twice were there different conclusion between results from RCT and observational data. Both times were regarding community dwelling elderly and both times were the RCTs judged to be of low quality and the observational data of very low quality. Observational studies reported a reduction in all cause mortality when RCTs did not, and RCTs reported a reduction in laboratory confirmed influenza when observational studies did not.

There is low quality evidence that influenza vaccine may possibly reduce the risk of influenza like illness in people with chronic hearth disease (RR 0.62 (0.39 to 0.98) 2 RCTs, 959 people), and people with HIV-infection (RR 0.59 (0.36 to 0.99) 1 RCT, 102 people). Documentation for the other endpoints and other diseases is either lacking or of very low quality. The studies of influenza vaccine to people with chronic illness included chronic obstructive lung disease (180 people), asthma (353 people), chronic hearth disease (959 people), HIV-infection (102 people), liver cirrhosis (311 people), and multiple sclerosis (104 people).

DISCUSSION

Studies including more than 2,5 million people has been conducted to assess the effect of influenza vaccine on elderly people, yet the evidence is of low and very low quality. The low quality of the evidence is explained by the fact that 97 % of the study population comes from observational studies, many of whom where there are uncertainties attached to the comparativeness of the control group, and often they do not have adjusted analysis. The RCTs also provide low quality of evidence; this is explained by the small sample size in relation to the low frequency of events.

CONCLUSION

Influenza vaccine may possibly reduce the risk of influenza and influenza like illness for community dwelling elderly. The risk of pneumonia and all cause mortality is possibly not affected.

Influenza vaccine may possibly reduce the risk of influenza like illness for elderly who live in an institution, people with chronic hearth disease, and people with HIV-infection. For people with chronic hearth disease, there is possibly no effect on all cause mortality.

Documentation for the other endpoints and other diseases is either lacking or of very low quality.

The evidence regarding effect of influenza vaccine to elderly and people with chronic illness is sparse.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services summarizes and disseminates evidence concerning the effect of treatments, methods, and interventions in health services, in addition to monitoring health service quality. Our goal is to support good decision making in order to provide patients in Norway with the best possible care. The Centre is organized under The Directorate for Health, but is scientifically and professionally independent. The Centre has no authority to develop health policy or responsibility to implement policies.

Norwegian Knowledge Centre for the Health Services

PB 7004 St. Olavs plass

N-0130 Oslo, Norway

Telephone: +47 23 25 50 00

E-mail: post@kunnskapssenteret.no

Full report (pdf): www.kunnskapssenteret.no

Innhold

FORORD	12
PROBLEMSTILLING	13
Begrepsforklaringer og forkortelser	14
INNLEDNING	16
Influenzavirus og spredning	16
Influenzasykdom og komplikasjoner	17
Influenzavaksine og matching	18
Hva er hva i en oversikt over oversikter	19
METODE	22
Litteratursøk	22
Inklusjonskriterier	22
Identifisering og kvalitetsvurdering av systematiske oversikter	24
Gradering av dokumentasjonen om effekt	25
RESULTAT	26
Litteratursøket	26
Beskrivelse av de inkluderte systematiske oversiktene	31
Influenzavaksine til eldre	34
Influenzavaksine til eldre som bor i institusjon	34
Influenzavaksine til eldre som bor utenfor institusjon	37
Influenzavaksine til eldre som er i risikogruppe for komplikasjoner	45
Influenzavaksine til eldre som er i lavrisikogruppe for komplikasjoner	46
Influenzavaksine til kronisk syke	49
Influenzavaksine til personer med kronisk obstruktiv lungesykdom	49
Influenzavaksine til personer med astma	51
Influenzavaksine til personer med bronkiektasier	53
Influenzavaksine til personer med cystisk fibrose	53
Influenzavaksine til personer med diabetes	53
Influenzavaksine til personer med kroniske hjerte- og karsykdommer	53
Influenzavaksine til personer med HIV- infeksjon	56
Influenzavaksine til personer med multippel sklerose	57
Influenzavaksine til personer med skrumpeliver	58

Økonomiske vurderinger	60
DISKUSJON	62
Utfordringer med de dokumentasjonsgrunnlaget	62
Hovedfunnene og tolkning av resultatene	64
Styrker og svakheter ved oversikter over oversikter	67
Hva betyr det at dokumentasjonen er vurdert å være av lav og svært lav kvalitet?	68
KONKLUSJON	69
Behov for videre forskning	70
REFERANSER	71
VEDLEGG	76
Vedlegg 1: Søkestrategier	76
Vedlegg 2: Sjekkliste for systematiske oversikter	78
Vedlegg 3: Table of included systematic reviews	80
Vedlegg 4: Table of excluded systematic reviews	83
Vedlegg 5: Table of included studies for elderly update	85
Vedlegg 6: Table of excluded studies for elderly update	90
Vedlegg 7: Subgroup analysis for elderly at different risk of complications	91
Vedlegg 8: GRADE evidence profile influenza vaccine for elderly people	94
Vedlegg 9: Table of included studies for people with other chronic illness	100
Vedlegg 10: Table of excluded studies for chronic illness	104
Vedlegg 11: GRADE evidence profiles for chronic illnesses	105

Forord

Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten fikk forespørsel fra en allmennpraktiserende lege om å vurdere helseeffekten av influensavaksinering av eldre og pasienter med kronisk sykdom. I denne kunnskapsoppsummeringen presenterer vi dokumentasjonsgrunnlaget om effekten av influensavaksinering av eldre og kronisk syke personer.

Prosjektgruppen har bestått av:

- Gunn E Vist (prosjektleder), Kunnskapssenteret
- Ingvil Sæterdal, Kunnskapssenteret
- Marit Johansen (bibliotekar), Kunnskapssenteret
- Marianne Riise Bergsaker, Folkehelseinstituttet
- Siri Helene Hauge, Folkehelseinstituttet

Ekstern fagfelleevaluering ble utført av:

- Ottar Grimstad, praktiserende allmennlege
- Morten Lindbæk, Universitetet i Oslo
- Per Espen Akselsen, Haukeland universitetssykehus

Anne Karin Lindahl
Avdelingsdirektør

Atle Fretheim
Forskningsleder

Gunn E Vist
Prosjektleder

Problemstilling

Hvert år blir det bestilt, produsert og gjort tilgjengelig influensavaksine til den norske befolkningen. Særlig eldre personer og personer med noen kroniske sykdommer blir oppfordret til å ta influensavaksinen. Det er reist spørsmål om hvor effektiv vaksinen egentlig er, spesielt blant eldre og/eller kronisk syke. Vi skal vurdere tilgjengelig oppsummert dokumentasjon om effekten av influensavaksinering av eldre og kronisk syke.

Formålet med denne rapporten er å lage en oversikt over tilgjengelig systematisk oppsummert kunnskap om effekten av influensavaksinering av eldre og kronisk syke.

Vi vil også beskrive tilgjengelig systematisk oppsummert kunnskap om ressursbruk og økonomiske vurderinger av influensavaksinering av eldre og kronisk syke.

BEGREPSFORKLARINGER OG FORKORTELSER

Begrep	Forkortelse	Forklaring
Effektestimant		En statistisk beregnet (oppsummert fra de inkluderte studiene) verdi som representerer vårt beste estimat
Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation	GRADE	En metode for å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen (for hvert utfall) og styrken på anbefalinger. Vi bruker GRADE til å vurdere kvaliteten på dokumentasjonen for hvert av våre hovedendepunkt
Frafall		Frafall fra studiene vurderes etter hvor stort frafallet er i relasjon til antallet hendelser som måles. Med andre ord er det en vurdering av hvilke konsekvenser frafallet kan få. Der det er få hendelser av utfallet vi studerer kan selv små frafall resultere i stor effekt på effektestimantet
Konfidensintervall	CI	Feilmargen rundt et resultat som uttrykker usikkerhet pga tilfeldig variasjon. Med enn viss sikkerhet (vi bruker 95 %) rommer intervallet den sanne verdi i populasjonen
Kostnad effekt analyse		En helseøkonomisk evaluering der helseeffekten måles i helseenheter – som vunne leveår, unngåtte dødsfall eller symptomfrie dager
Kostnad nytte analyse		En helseøkonomisk evaluering der helseeffekten eller nytten av tiltaket måles i penger
Kostnads utility analyse		En variant av kostnad effekt analyse der helseeffekten måles med kvalitetsjusterte leveår (quality-adjusted life years, QALYs)
Meta-analyse		En statistisk metode for å sammenstille resultatene fra flere studier som måler det samme utfallet for å gi et samlet effektestimant
Observasjonsstudier		Samlebetegnelse for studier der deltakerne ikke utsettes for et eksperiment og

		ikke fordeles til intervensjons- og kontrollgruppe. Man studerer det som skjer. De mest vanlige observasjonsstudiedesign er kohortstudier og kasus-kontroll studier
Oversikt over oversikter (også kalt paraplyoversikter)	OoO	En samling av systematiske oversikter som har noe til felles
Randomisert kontrollert forsøk	RCT	Studiedesign hvor deltagerne er tilfeldig fordelt (randomisert) til intervensjons- eller kontrollgruppen.
Relativ risiko	RR	Sannsynligheten for at et endepunkt/hendelse skjer i en intervensjonsgruppe dividert med sannsynligheten for det samme i en kontrollgruppe. Hvis RR (med CI) er større enn 1 er risikoen større i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen. Hvis RR (med CI) er mindre enn 1 er risikoen større i kontrollgruppen enn i intervensjonsgruppen. Hvis CI (tilhørende RR) krysser 1 er det usikkert hvilken gruppe som har størst risiko, eller om det er noen forskjell mellom gruppene.
Små studier		Vi bruker uttrykket små studier om studier som har få deltagere i forhold til antall hendelser. Selv om noen av disse studiene er relativt folkerike i sammenligning med enkelte andre studier i andre disipliner så vil de bli kalt små her.
Statistisk heterogenitet	I^2	Grad av variasjon i effektestimaterne i studiene i en metaanalyse utover det som kan forventes på grunn av tilfeldig variasjon.

Innledning

Influenza er en årlig tilbakevendende epidemi som rammer 5 til 10 prosent av den norske befolkningen. Eldre personer og barn og voksne med kronisk sykdom har økt risiko for alvorlig komplikasjoner forårsaket av influensa. Risikogruppen i Norge er beregnet til 900 000 personer. For sesongen 2005/2006 ble omtrent 45 % av dem vaksinert mot influensa (1). Gjeldende anbefalinger i Norge (hentet fra websidene til Folkehelseinstituttet) om hvem som bør vaksineres omfatter risikogrupperne:

- Voksne og barn med alvorlige luftveissykdommer, spesielt de som har nedsatt lungekapasitet
- Voksne og barn med kroniske hjerte/karsykdommer, spesielt de med alvorlig hjertesvikt, lavt minuttvolum eller pulmonal hypertensjon
- Voksne og barn med sykdommer som gir nedsatt infeksjonsresistens
- Voksne og barn med kronisk nyresvikt
- Voksne og barn med diabetes mellitus (både type 1 og type 2)
- Beboere på alders- og sykehjem
- Personer som er 65 år eller eldre

Formålet med influensavaksinasjon er å forebygge sykkelighet og dødsfall som følge av influensasykdom. Det har imidlertid blitt reist spørsmål om hvor effektiv denne vaksinepraksisen er (2).

Hensikten med forebyggende tiltak er å forhindre at friske personer blir syke. Det vil si at man gir en intervensjon (et forebyggende tiltak) til personer som ikke allerede har det aktuelle problemet/ sykdommen, og hvor en ikke kan forutsi om vedkommende ville ha fått sykdommen uten det forebyggende tiltaket. Derfor vil (og bør) det være større fokus på mulige uønskede hendelser/ sideeffekter enn ved behandling av sykdom. Aksepten av mulige uønskede hendelser vil selvfølgelig måles opp mot alvorlighetsgraden av sykdommen som forebygges, og mot hvor stor risikoen for sykdommen er med og uten det forebyggende tiltaket.

INFLUENSAVIRUS OG SPREDNING

Influenzaviruset er et av de mest ustabile virusene vi har. Det finnes to hovedtyper av influensavirus, influensa A og influensa B. Nye stammer og varianter oppstår hele

tiden. Influensa A endrer seg hyppigere enn influensa B. Hvert år er det som regel en eller to undertyper av influensa A og en variant av influensa B som forårsaker de fleste tilfellene av influensa.

Det er en kontinuerlig sirkulasjon av forskjellige influensavirus i øst- og sørøstlige deler av Asia. Disse influensavirusene forårsaker overlappende epidemier. Fra disse delene av Asia sprer influensaviruset seg, først mot Oseania, Nord-Amerika og Europa. Det tar mellom 6 til 9 måneder for viruset å komme hit til oss, og omtrent like lenge å komme videre til Sør-Amerika (3). De influensavirusene som spres, returnerer ikke til opprinnelseslandet. Neste års epidemi er forårsaket av nye influensavirus som starter i sør- sørøst Asia. Derfor må det lages ny influensavaksine hvert år, og man må ta vaksine på nytt hvert år.

Influensavirus smitter fra person til person via dråpesmitte fra luftveiene. Inkubasjonstiden (tiden fra du blir smittet til du blir syk) er fra en til fire dager. Du kan smitte andre fra dagen før du blir syk til cirka fem dager etter at symptomene startet, barn og personer med nedsatt immunforsvar noe lenger. Ikke alle som blir smittet får symptomer (blir syke), men de kan allikevel smitte andre. Influensaen kommer ofte som epidemier, og epidemiene varer ofte seks til elleve uker. I Norge kommer influensaepidemiene vanligvis i desember eller januar, dette kalles sesonginfluensa.

INFLUENSASYKDOM OG KOMPLIKASJONER

Influensa er en infeksjon i luftveiene som er forårsaket av influensavirus. Influensavirusene irriterer og skader slimhinnene i luftveiene. Symptomene ligner litt på forkjølelse, men er mer alvorlige. Ved influensa kommer symptomene brått. De vanligste symptomene er høy feber, muskelsmerter, hodepine, sår hals, hoste, rennende nese og redusert allmenntilstand. Mageplager er mer sjeldent, men kan opptre spesielt hos barn. Sykdomsforløpet og sammensetningen av symptomer varierer avhengig av virus, smittedose, personens alder, bakenforliggende sykdommer og immunitet etter tidligere kontakt med beslektede influensavirus (1). Influensaen varer en til to uker. De fleste kommer seg igjen uten problemer. For noen er det mer alvorlig å få influensa. Personer med nedsatt immunforsvar slik som personer med hjerte og lungesykdommer og eldre er mer utsatt for å få alvorlige komplikasjoner. Lungebetennelse er den vanligste komplikasjonen. I influensasasjonen er det en økning i antall sykehusinnleggelser og i komplikasjoner på grunn av influensa, og en økt dødelighet.

Ikke alle med influensasyntomer har sykdom forårsaket av influensavirus. Et utvalg av virus og bakterier som sirkulerer forårsaker lignende symptomer som influensa. I tillegg til influensavirus kan disse forårsake det som kalles influensalignende sykdom. Det vil ofte være nødvendig å foreta en laboratorieprøve for å avgjøre om det er influensa. Disse prøvene utføres sjelden i praksis siden behandling er den

samme, nemlig ro og hvile, eventuelt supplert med smertestillende og febernedsettende medikamenter.

Det kan være vanskelig å generalisere resultater fra studier som rapporterer en effektstørrelse av vaksine til å forebygge influensa. I studiene foretar man laboratorieprøver for å skille mellom influensa og influensalignende sykdom. I praksis vil vi ikke kunne vite om vaksinen er mer/mindre effektiv eller om det er dårligere match mellom virus og vaksine enn i studiene, fordi vi ikke tar laboratorieprøver rutinemessig, og dermed ikke vet om pasienten har influensa eller influensalignende sykdom.

INFLUENSAVAKSINE OG MATCHING

Influensavaksiner inneholder immunologisk viktige deler av drepte influensavirus (inaktivert vaksine). Vanligvis inngår tre forskjellige virus, to A-stammer og én B-stamme. Virus dyrkes i all hovedsak i befruktete hønseegg eller i cellekultur og inaktiveres vanligvis med formalin. Vaksinen kan være laget av hele virus (helvirusvaksine), viruspartikler som er kuttet opp (splittvaksine) eller av overflateantigener (subenhetsvaksine). Vaksinen gis subkutan eller intramuskulært med sprøyte og er godkjent til bruk hos alle personer over 6 måneder. I Norge brukes splitt- og subenhetsvaksiner (1).

Det finnes også en vaksine som består av levende, svekkede influensavirus. Levende influensavaksine er ikke registrert for bruk i Norge eller i andre land i Europa, og den er derfor ikke tilgjengelig her.

Vaksinereaksjoner etter influensavaksine

Vaksinereaksjoner brukes som betegnelse på uønskede hendelser og sideeffekter som er forårsaket av vaksinasjon. Lokalreaksjoner etter vaksinasjon slik som ømhet, kløe og hevelse ved stikkstedet og lette allmennsymptomer med feber og generell følelse av å være uvel kan forekomme etter influensavaksine. Alvorlige vaksinereaksjoner eller varige skader som følge av influensavaksine er sjeldent (4).

Under massevaksinasjon mot "svineinfluensa" i USA vinteren 1976 til 1977 ble ca 1 per 100 000 vaksinerte personer rammet av Guillain-Barrés syndrom. Utenom den sesongen er det rapportert cirka 1 person som rammes av denne sykdommen per million som får influensavaksine.

I Norge var det i perioden 1996 til 2003 fire personer som måtte legges inn på sykehus etter influensavaksinasjon. Ved et av disse tilfellene døde personen i tilslutning

til influensavaksineringen. Det var ingen holdepunkter for sammenheng med selve vaksinen, men blodtrykksfall og påfølgende hjerte- og rytmeforstyrrelser med påfølgende hjertestans i tilslutning til stikkprosedyren kan ha vært medvirkende årsak til dødsfallet (1).

Influensavaksinen blir dyrket frem i befruktete hønseegg, og må derfor gis med forsiktighet til personer med eggallergi.

Vaksinematching

Beslutningen om hvilke virusvarianter som skal være med i årets vaksine tas av Verdens Helseorganisasjon (WHO) i Genève. For den nordlige halvkule skjer det hvert år i februar. Avgjørelsen skjer på grunnlag av analyser av flere tusen influensavirus ved WHOs influensalaboratorier i London, Atlanta, Melbourne og Tokyo. Disse laboratoriene vurderer hvilke stammer som har vært dominerende den foregående vinteren, og leter etter tegn på nye truende stammer som eksisterende vaksiner gir dårlig beskyttelse mot. Vaksineproduksjonen starter så i mars og fortsetter utover våren og sommeren. Sammenfallet mellom de variantene av influensaviruset vaksinen gir beskyttelse mot og hvilke varianter som faktisk sirkulerer i en sesong blir gjerne omtalt som "match". God match betyr at vaksinen har potensielt god mulighet til å redusere risiko for influensa. Dårlig match betyr at vaksinen vil ha mindre mulighet til å påvirke risikoen for influensa.

Ekspertene er blitt dyktige til å forutbestemme hvilke stammer som mest sannsynlig vil dominere kommende sesong og de fleste år er det nå godt sammenfall mellom vaksinen og de sirkulerende stammene.

Graden av matching mellom virusene vaksinen gir beskyttelse mot og de virusene som faktisk sirkulerer er en av mange årsaker til variasjon i resultatene fra forskjellige studier. De ulike studiene er utført i forskjellige sesonger med forskjellige sirkulerende virus.

Noen influensavirus gir mer symptomer og komplikasjoner enn andre influensavirus, og antall personer som rammes av influensa kan også variere betydelig fra år til år. Det at studiene har brukt forskjellige vaksiner og at det har vært ulik grad av matching og influensaaktivitet er noen av flere variable som påvirker usikkerheten i den samlede dokumentasjonen. Konsekvensen av denne usikkerheten er at det blir vanskeligere å forsøke å ekstrapolere resultater fra studier til hvilken effekt man kan forvente i den norske populasjonen eller hvor stor effekt man kan forvente neste sesong.

HVA ER HVA I EN OVERSIKT OVER OVERSIKTER

Målet med denne rapporten er å lage en oversikt over, og vurdere kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget for influensavaksine til eldre og kronisk syke personer. Vi har tatt utgangspunkt i tilgjengelige systematisk oppsummert kunnskap.

Enkeltstudier, både randomiserte kontrollerte studier (RCTer) og observasjonsstudier utføres for å belyse en problemstilling eller vurdere effekten av et tiltak (for eksempel effekten av influensavaksine)

Kvaliteten av en studie vurderes ut fra hvor godt designet på studien passer med spørsmålet som studien søker å besvare, og hvor godt studien er utført, presentert og analysert.

En systematisk oversikt er en oversikt over litteraturen om et tema der forfatterne har brukt en systematisk og tydelig fremgangsmåte for å finne, vurdere og oppsummere all relevant, pålitelig og tilgjengelig forskning om et spørsmål. En systematisk oversikt inneholder enkeltstudier. Der det er mulig og hensiktsmessig vil en systematisk oversikt inneholde en meta-analyse som oppsummerer resultatene fra de inkluderte studiene. Det er ikke alltid fornuftig å sammenstille resultatene, og da bør det ikke gjøres.

Kvaliteten på en systematisk oversikt er vurdert ut ifra hvor sannsynlig det er at alle relevante studier er identifisert, inkludert, vurdert og sammenstilt (eller ikke) på en metodisk korrekt måte. Kvaliteten på en systematisk oversikt er ikke det samme som kvaliteten på dokumentasjonen (de inkluderte studiene), og de to kvalitetene kan variere uavhengig av hverandre. En systematisk oversikt av høy kvalitet kan inneholde gode eller dårlige studier eller ofte, en blanding.

En oversikt over oversikter (også kalt paraplyoversikt) er en samling av systematiske oversikter som har noe til felles. For eksempel kan det være en samling av systematiske oversikter som har vurdert helseeffekten av en intervensjon (behandling) som gis/ kan bli gitt til forskjellige populasjoner. Et annet eksempel kan være at vi har pasienter med en sykdom som kan behandles med flere forskjellige intervensjoner. Da kan vi ha en samling av systematiske oversikter som vurderer effekten av hver av disse forskjellige behandlingene i den samme pasientpopulasjonen.

De fleste systematiske oversikter og oversikter over oversikter (paraplyoversikter) som lages av Kunnskapssenteret fokuserer på effektspørsmål. Den sikreste metoden for å evaluere effekten av et tiltak sammenlignet med et annet tiltak (eller ingen tiltak) er en randomisert kontrollert studie (RCT) som innebærer at personer blir tilfeldig fordelt til det ene eller det andre tiltaket.

I noen sammenhenger er randomiserte forsøk vanskelige å gjennomføre. Dersom sykdommen det gjelder er svært sjelden må et meget høyt antall personer delta i forsøket for at en eventuell effekt skal kunne påvises, spesielt hvis den forventede helseeffekten er beskjeden. Dersom et tiltak (behandling/ vaksineprogram) allerede er innført og anbefalt, kan det være nærmest umulig å gjennomføre et slikt forsøk. For influensavaksine er det vist effekt på influensa hos friske voksne personer i aldersgruppen 14 til 60 år (5). Det er derfor sterke forventninger om lignende effekter i andre populasjoner, for eksempel hos eldre personer. Siden randomiserte forsøk forutsetter at pasienter aksepterer resultat av loddtrekning som avgjørende for om de får tiltaket eller ei, kan det være praktisk utfordrende å gjennomføre slike forsøk.

Som basis for alle eksperimentelle forsøk må det være usikkert hvilket tiltak som er best for personene som inkluderes (eventuelt usikkert om behandlingen er bedre enn ingen behandling/placebo). Dette gjelder selvfølgelig både for randomiserte og andre typer forsøk.

Observasjonsstudier er alternativer til randomiserte studier og andre eksperimentelle studier for å vurdere effekten av et tiltak. I observasjonsstudier sammenlikner man grupper (populasjoner) hvor tiltaket har vært benyttet med grupper (populasjoner) hvor tiltaket ikke er benyttet. I observasjonsstudier kan forskeren ikke påvirke hvem som får tiltaket (intervensjonsgruppen) og hvem som ikke får tiltaket (kontrollgruppen). Kaskontroll og kohortstudier er de vanligste observasjonsstudiene. Dette kan gjøres ved sammenlikninger på tvers av ulike geografiske områder, sammenlikninger før og etter innføring, eller begge deler (kontrollerte før - og - etter studier). Det hefter usikkerhet ved slike sammenlikninger fordi det kan være andre forhold enn selve intervensjonen som skiller gruppene.

Metode

LITTERATURSØK

Vi søkte etter systematiske oversikter om effekten av influensavaksine til eldre og kronisk syke i følgende databaser:

- Cochrane Library online Issue 1 2008
 - Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR)
 - Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)
 - Health Technology Assessment Database (HTA)
 - NHS Economic Evaluation Database (NHSEED)
- DARE via Centre for Reviews and Dissemination (CRD)
- MEDLINE Ovid 1950 to 2008 Week 14 April
- EMBASE Ovid 1980 to 2008 Week 14 April

Forskningsbibliotekar Marit Johansen planla og utførte samtlige søk i april 2008. De fullstendige søkestrategiene er vist i vedlegg 1.

INKLUSJONSKRITERIER

Vi inkluderte publiserte studier som oppfylte følgende kriterier:

Studiedesign:

- Systematiske oversikter: den mest oppdaterte systematiske oversikten av høy kvalitet for hver av populasjonsgruppene

Vi oppdaterte systematiske oversikter:

Søkestrategien som ble benyttet i en av oversiktene vi fant gjennom vårt litteratursøk (6) var veldig generell og inkluderte alle populasjoner (alle aldersgrupper og sykdommer) samt enhver form for influensavaksine. Vi brukte derfor denne søkestrategien for å identifisere alle randomiserte kontrollerte forsøk (RCTer) om influensavaksine som er listet i databasene Medline, Embase og Central (søk utført i mai 2008). Vi gjennomgikk alle titlene og hentet inn dem som omfattet kronisk syke og/eller eldre personer. Disse studiene ble vurdert med tanke på inklusjon ved opp-

datering av oversikter der vi vurderte det som aktuelt, eller for pasientgrupper der systematiske oversikter manglet.

Da vi oppdaterte den systematiske oversikten om effekten av influensavaksine til eldre personer (6) inkluderte vi både observasjonsstudier og randomiserte kontrollerte studier slik forfatterne hadde gjort.

For de andre systematiske oversiktene søkte vi kun etter randomiserte kontrollerte studier.

Populasjon:

- Eldre personer. Vi støttet oss til oversiktsforfatterens definisjon

Undergruppeanalyse

- Ulike definisjoner av eldre
- Eldre personer som bor i eller utenfor institusjon

- Personer i alle aldre med kroniske sykdommer

Aktuelle sykdommer er blant annet kronisk lungesykdom, kronisk hjerte- og kar-sykdom, nedsatt infeksjonsforsvar, kronisk nyresykdom og diabetes.

Intervensjon:

- Influensavaksine mot sesonginfluensa

Undergruppeanalyse

- Ulike typer influensavaksine.

Sammenligninger:

- Ingen influensavaksine (inkludert placebovaksine)

Endepunkter (målt i influensasesongen):

- Totaldødelighet
- Influensofarårsaket komplikasjoner (hovedsakelig bakterielle infeksjoner som for eksempel lungebetennelse, bronkitt, ørebetennelse, sinusitt)
- Sykehusinnleggelse
- Influenza (laboratiebekreftet)
- Influenzalignende sykdom (ikke laboratiebekreftet)
- Varighet av sykdom/symptomer

- Uønskede hendelser etter vaksinerings, både alvorlige (for eksempel død, sykehusinnleggelse, varig funksjonshemming) og mindre alvorlige (for eksempel lokal reaksjon) i den grad de var rapportert

Vi inkluderte sykdomsspesifikke endepunkter (for eksempel forverring av symptomer ved kronisk lungesykdom eller astma) dersom et eller flere av de overnevnte endepunktene også var rapportert.

Undergruppeanalyse

- Aktivitetsnivået av influensaviruset

Økonomisk nytte:

Vi samlet og oppsummerte tilgjengelig systematisk oppsummert kunnskap om ressursbruk og økonomiske vurderinger av influensavaksinerings av eldre og kronisk syke.

Språk:

Vi hadde ingen språkbegrensninger i selve søket, men inkluderte kun oversikter publisert på engelsk eller skandinavisk.

IDENTIFISERING OG KVALITETSVURDERING AV SYSTEMATISKE OVERSIKTER

To personer (Gunn E. Vist og Ingvil Sæterdal) identifiserte systematiske oversikter i forhold til inklusjonskriteriene (presentert ovenfor) uavhengig av hverandre.

To personer (Gunn E. Vist og Ingvil Sæterdal) kvalitetsvurderte de systematiske oversiktene og hentet ut resultater uavhengig av hverandre. Sjekklisten som ble brukt til kvalitetsvurdering av systematiske oversikter er vist i vedlegg 2.

Vi har oppsummert den mest oppdaterte systematiske oversikten av høy kvalitet som har vurdert helseeffekten av influensavaksine for hver av de aktuelle pasientpopulasjonene. Der vi vurderte at det var ønskelig, har vi oppdatert oversikten.

Der vi har oppdatert systematiske oversikter har vi brukt den sjekklisten eller metoden som er beskrevet i den aktuelle oversikten som vi oppdaterte for kvalitetsvurderinger.

Der vi har inkludert enkeltstudier for å oppsummere helseeffekten av influensavaksine på personer med diagnoser som ikke var dekket av en systematisk oversikt, har

vi kvalitetsvurdert studiene ved hjelp av 'Risk of bias table' slik det er anbefalt brukt av Cochrane samarbeidet, se vedlegg 9.

GRADERING AV DOKUMENTASJONEN OM EFFEKT

Graderingen går ut på å vurdere hvilken tillit vi har til resultatene som blir presentert i studiene ut ifra den tilgjengelige dokumentasjonen. Vi har vurdert den samlede dokumentasjonen for hvert av hovedutfallsmålene ved hjelp av GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation), www.gradeworkinggroup.org). Vi bruker fem kriterier for hvert utfallsmål i GRADE: studietype, studiekvalitet, konsistens (samsvar mellom studiene), direktehet (hvor like studiedeltakerne, intervensjon og utfallsmål i de inkluderte studiene er i forhold til de personer, tiltak og utfall man er ute etter å studere) og presisjon. En mer utdypende beskrivelse av hvordan man bruker GRADE til å vurdere tilliten til resultatene finnes i Guyatt 2008 (7).

Vi beskriver ofte den samlede dokumentasjonen slik:

- Høy kvalitet: Det er usannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effekt-estimatet
- Middels kvalitet: Det er sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effekt-estimatet. Videre forskning kan også endre estimatet
- Lav kvalitet: Det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til resultatene. Videre forskning vil sannsynligvis endre estimatet
- Svært lav kvalitet: Effekt-estimatet er veldig usikkert

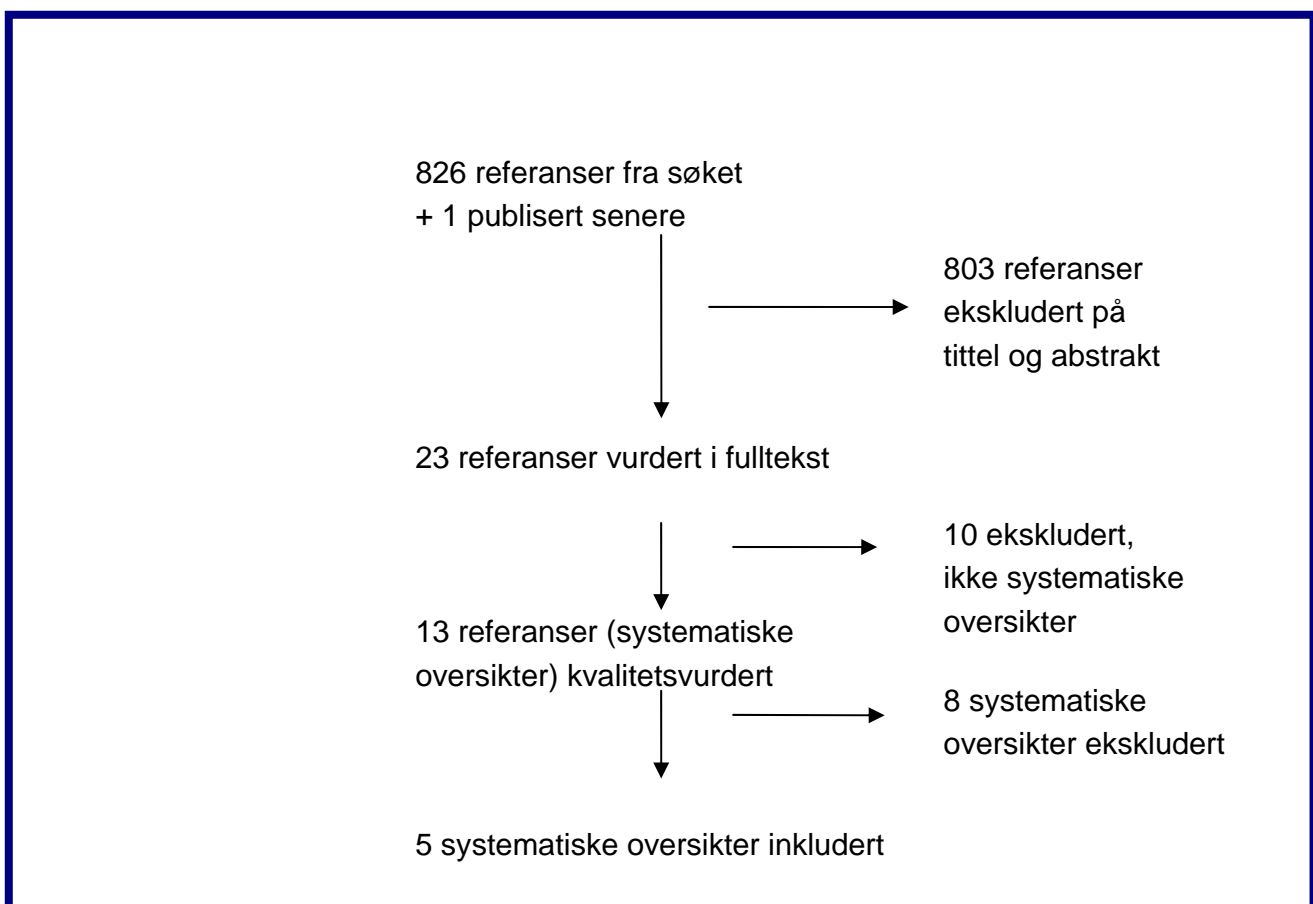
For en detaljert beskrivelse av Kunnskapssenterets arbeidsform henviser vi til vår metodebok som finnes på våre nettsider: <http://www.kunnskapssenteret.no>

Resultater

LITTERATURSØKET

Resultat av søk etter systematiske oversikter

Litteratursøket etter systematiske oversikter om helseeffekten av influensavaksine til eldre og kronisk syke ble utført i april 2008 og vi identifiserte 826 referanser. Flytskjema for søkeresultater, referanseinnhenting og håndtering av referansene er presentert i figur 1.



Figur 1. Flytskjema for litteratursøk og håndtering av innhentet litteratur.

De 826 treffene fra søket var fordelt slik:

CDSR: 24 titler

HTA CRD: 21 titler

DARE CRD: 70 titler

Medline and Embase (siden CRD ble oppdatert): 711 titler

I tillegg ble vi gjort oppmerksom på en systematisk oversikt publisert etter vårt søk.

Av disse vurderte vi 23 som mulig relevante og bestilte dem i fulltekst. Ti av disse var ikke systematiske oversikter: en hadde ikke utført et systematisk søk, to forklarte ikke hvilke kriterier som lå til grunn for inklusjon av studier, seks hadde verken beskrevet søk eller inklusjonskriterier, og en var en rapport om en enkeltstudie. Disse ble derfor ekskludert fra videre analyser.

En av de systematiske oversiktene om forebygging og behandling av influensa inkluderte ikke influensavaksine, og en annen systematisk oversikt med influensavaksine inkluderte ikke noen av våre endepunkter. Disse ble derfor også utelatt fra videre arbeid.

De resterende 11 systematiske oversiktene ble kvalitetsvurdert. To systematiske oversikter ble vurdert til å være av moderat kvalitet og to systematiske oversikter ble vurdert til å være av lav kvalitet. Kun de systematiske oversiktene som var av høy kvalitet ble med videre, systematiske oversikter av middels eller lav kvalitet ble ekskludert.

Syv systematiske oversikter ble vurdert til å være av høy kvalitet. Tre av disse var om effekten av influensavaksine til eldre personer, kun den nyeste av dem ble inkludert.

De ekskluderte systematiske oversiktene er listet i vedlegg 4 (Table of excluded systematic reviews) med begrunnelse for eksklusjon.

De fem systematiske oversiktene av høy kvalitet som er inkludert er beskrevet nedenfor og i vedlegg 3 (Table of included systematic reviews).

Resultat av søk etter enkeltstudier

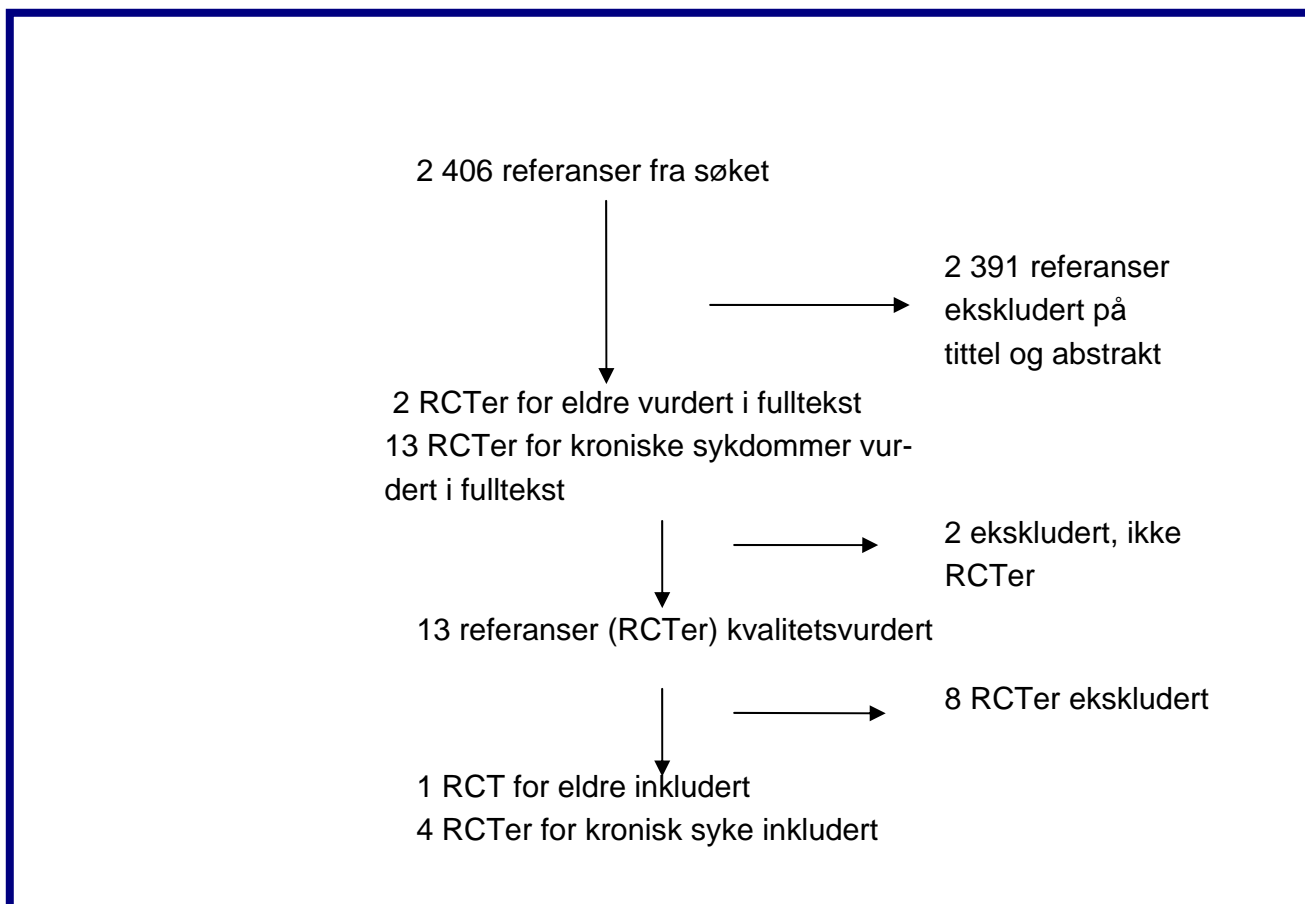
Oppdateringssøk etter randomiserte kontrollerte studier tilbake i tid til begynnelsen av søkedatabasene ga følgende antall referanser:

- Medline (1966 – april 2008): 1 690 referanser
- Embase (1980 – april 2008): 369 referanser
- Central (1800 – april 2008): 347 referanser

Flytskjema for søkeresultater, referanseinnhenting og håndtering av referansene for de randomiserte kontrollerte studiene er presentert i Figur 2. Fra de 2 406 referansene hentet vi inn to potensielt relevante randomiserte kontrollerte studier som vurderte helseeffekten av influensavaksine til eldre. En av studiene ble ekskludert fordi det viste seg at studien ikke omfattet influensavaksinering av de eldre. I den andre randomiserte kontrollerte studien (8), ble det gitt influensavaksine til eldre som bodde utenfor institusjon. Denne studien inkluderte vi.

Når det gjaldt pasienter med kroniske sykdommer fant vi 13 potensielt relevante artikler som omhandlet 12 studier. Åtte av studiene ble ekskludert. To av studiene ble ekskludert fordi de ikke var randomiserte forsøk, en av studiene ble ekskludert fordi den ikke inkluderte kronisk syke personer, og fem av studiene rapporterte ikke på noen av våre hovedendepunkter.

De fire studiene om kroniske syke personer inkluderte pasienter med levercirrhose (9), multippel sklerose (10), HIV (11), og kronisk hjerte- og karsykdom (12;13). Begge disse to artiklene rapporterte den samme studien.

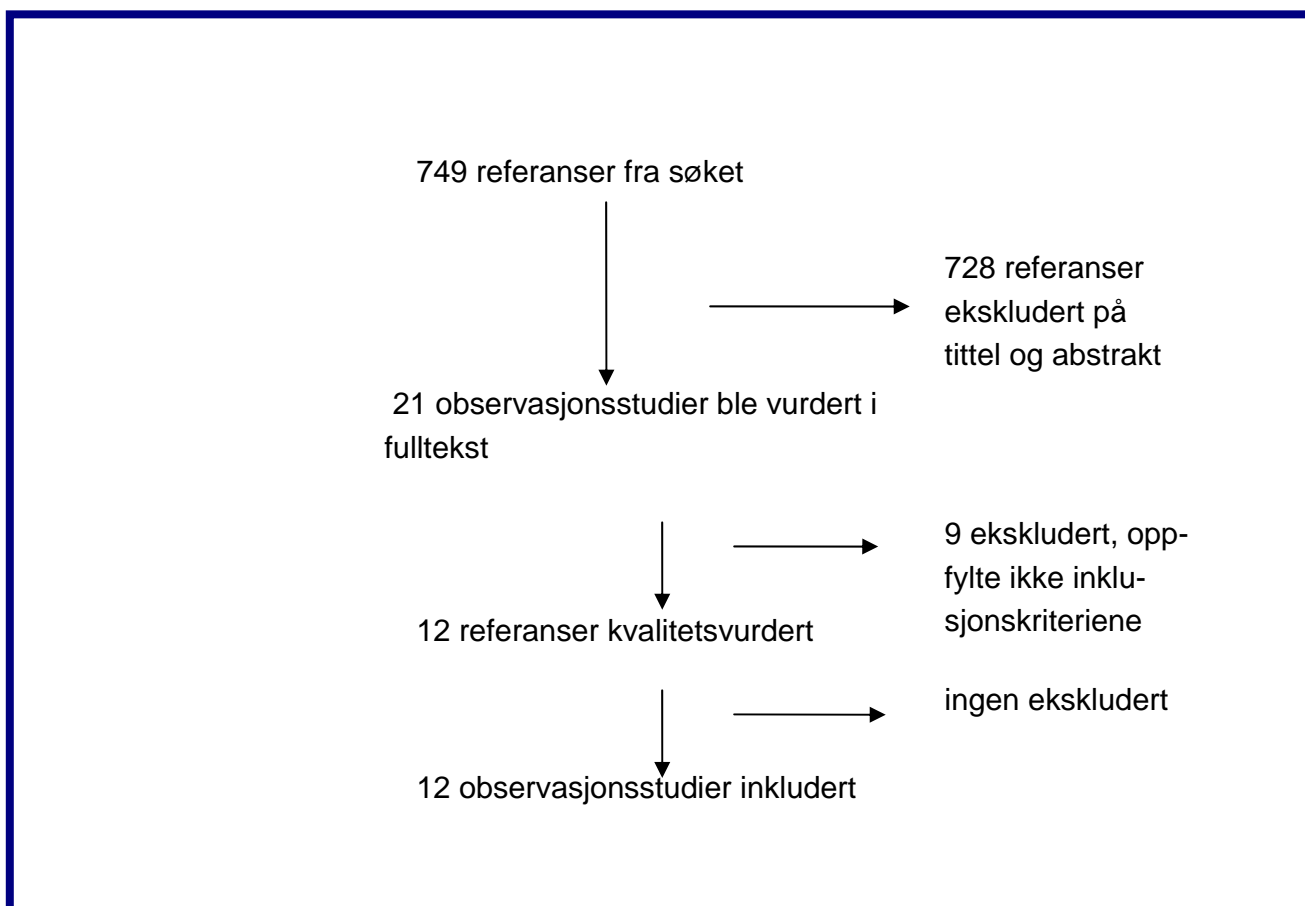


Figur 2. Flytskjema for litteratursøk og håndtering, randomiserte kontrollerte studier.

Søk etter observasjonsstudier (søk uten metodefilter) utførte vi kun i tilknytning til at vi oppdaterte den systematiske oversikten om influensavaksinering av eldre (6). Her begrenset vi oss til tidsperioden mars 2006 (søkedato i den systematiske oversikten) til mai 2008 (vår søkedato). Dette ga følgende referanser:

- Medline: 588 referanser
- Embase: 161 referanser

Av disse 749 vurderte vi 21 referanser som mulig relevante og gjorde en fulltekstvurdering. Ni av disse oppfylte ikke inklusjonskriteriene og ble ekskludert. De resterende tolv studiene ble inkludert i vår oppdatering av helseeffekten av influensavaksine til eldre. Flytskjema for søkeresultater, referanseinnhenting og håndtering av referansene er presentert i figur 3.



Figur 3. Flytskjema for litteratursøk for observasjonsstudier.

Blant disse tolv studiene var ti kohortstudier: Hara og medarbeidere (14) (4 787 mennesker), Jackson og medarbeidere (15) (72 527 mennesker), Leung og medarbeidere (16) (3177 mennesker), Nichol og medarbeidere (17) (713 872 mennesker), Ozasa og medarbeidere (18) (2 301), Örtqvist og medarbeidere (19) (gjennomsnittlig 260 000 mennesker hver sesong), Plasai og medarbeidere (20) (1 039 mennesker), Tsai og medarbeidere (21) (1 729 mennesker), Vila-Córcoles og medarbeidere (22)

(11 240 mennesker), Voordouw og medarbeidere (23) (26 071 mennesker) og to kasus-kontroll studier: Puig-Barberà og medarbeidere (24) (519 mennesker) og Skowronski og medarbeidere (25) (42 mennesker). En studie inkluderte eldre som bodde i institusjon (16). De resterende elleve studiene inkluderte eldre som bodde utenfor institusjon.

Vedlegg 5 viser tabell over nye inkluderte studier av influensavaksine til eldre personer. Vedlegg 6 viser tabell over de ekskluderte studiene med begrunnelse for eksklusjon.

Tabell 1 viser relevansen til de nye studiene som ble inkludert i oppdateringen

Tabell 1. Oversikt over studier som vi har inkludert i oppdateringen av oversikten om helseeffekten av influensavaksine til eldre personer (6). Den ene **RCT**en er presentert i **fet skrift**, kohortstudiene er i vanlig type, og de to kasus-kontroll studiene er presentert i kursiv.

Populasjon	Eldre som bor i institusjon	Eldre som bor utenfor institusjon	Eldre med høy risiko for komplikasjoner	Eldre med lav risiko for komplikasjoner
Endepunkt				
Nye studier inkludert i oppdateringen				
Totaldødelighet		Praditsuwat 2008 Nichol 2007 Jackson 2006a Vila-Córcoles 2007a Hara 2006 Örtqvist 2007	Hara 2006	Hara 2006
Influensaforårsaket komplikasjoner	Leung 2007	Praditsuwat 2008 Voordouw 2006		
Sykehusinnleggelse for influensa eller lungebetennelse	Leung 2007	Praditsuwat 2008 Nichol 2007 Voordouw 2006 Jackson 2006a Hara 2006 Tsai 2007 <i>Puig-Barberà 2007</i>	Hara 2006	Hara 2006
Laboratoriebekreftet influensa		Praditsuwat 2008 Hara 2006 Ozasa 2006 <i>Skowronski 2007</i>	Hara 2006	Hara 2006
Influensa-	Leung 2007	Praditsuwat 2008	Hara 2006	Hara 2006

lignende sykdom		Plasai 2006 Hara 2006 Ozasa 2006		
Uønskede hendelser		Praditsuwat 2008 Plasai 2006		

Jackson 2006 (15), Voordouw 2006 (23) og Leung 2007 (16) presenterte resultatene sine etter justerte analyser ved Cox justeringsmetode. Dette gjorde det umulig for oss å regne tilbake til antall hendelser og legge disse inn i meta-analysene som vi oppdaterte. Resultatene presenteres derfor ikke i meta-analysene, men ved siden av meta-analysene.

Ozasa 2006 (18) brukte en enklere justeringsmetode, men det var så stor usikkerhet om hvilke antall som hadde blitt brukt i beregningene at vi ikke kunne regne tilbake fra denne heller. Her blir også de justerte resultatene presentert ved siden av de relevante meta-analysene.

Resultat av søk etter økonomiske evalueringer

Vi fant 202 referanser ved søk i NHSEED etter systematiske oversikter om ressursbruk og økonomiske vurderinger av influensavaksine til eldre og kronisk syke. Av disse vurderte vi 12 som mulig relevante og bestilte dem i fulltekst. Syv av disse var ikke systematiske oversikter, de hadde verken systematisk søk eller klare inklusjonskriterier. Disse ble derfor ekskludert fra videre analyser.

De resterende fem var publisert i 2006, 2006, 2000, 2000, og 1996. De tre eldste ble ekskludert fra videre vurdering da det fantes nyere systematiske oversikter.

Begge de to nyeste systematiske oversiktene om økonomiske vurderinger av influensavaksine til eldre personer vurderte vi til å være av høy kvalitet. Den ene av dem hadde bare inkludert studiene som rapporterte resultater i US dollar (26) og ble derfor ekskludert. Vi vurderte det slik at inklusjon av alle studiene uansett hvilken valuta som er brukt er å foretrekke, derfor valgte vi Postma 2006 (27) til vår rapport.

BESKRIVELSE AV DE INKLUDERTE SYSTEMATISKE OVERSIKTENE

Eldre personer

Rivetti 2006 var den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet som hadde sett på helseeffekten av influensavaksine til eldre (6). Litteratursøket i denne oversikten ble utført i mars 2006. Rivetti 2006 inkluderte studier med deltagere som var 65 år eller eldre og alle typer influensavaksine, men ekskluderte studier der influensavaksinen ble gitt etter at influensasessongen hadde begynt. De rapporterte følgende av

våre endepunkter: totaldødelighet, lungebetennelse, sykehusinnleggelse, laboratoriebekreftet influensa, influensalignende sykdom, og vaksineresaksjoner. Det var inkludert åtte randomiserte kontrollerte studier og 56 observasjonsstudier. Studiene var utført i Australia, Israel, Italia, Japan, Nederland, Russland, Spania, Storbritannia, Sverige, USA.

Den systematiske oversikten (6) omfattet alle typer influensavaksine. Levende influensavaksine er ikke registrert for bruk i Norge eller resten av Europa. Vi så derfor bort fra studier med bruk av levende influensavaksine.

Kronisk obstruktiv lungesykdom

Poole 2006 (28) var den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet som hadde sett på helseeffekten av influensavaksine til personer med kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS). Litteratursøket i denne oversikten ble oppdatert av forfatterne i mai 2007. Ingen nye studier ble da identifisert og oversikten som ble publisert i 2006 ble derfor ikke endret. Poole 2006 (28) inkluderte studier med deltagere med KOLS eller bronkiektasier (skade på lungevevet). Poole 2006 inkluderte alle typer influensavaksine. De rapporterte følgende av våre endepunkter: totaldødelighet, lungebetennelse, sykehusinnleggelse, laboratoriebekreftet influensa, influensalignende sykdom og vaksineresaksjoner. Det var inkludert seks randomiserte kontrollerte studier med KOLS-pasienter. To av studiene sammenlignet vaksiner som er tilgjengelige i Norge med ingen vaksine. En av disse studiene var utført i Thailand og den andre i Storbritannia.

Astma

Cates 2008 (29) var den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet som hadde sett på helseeffekten av influensavaksine til personer med astma. Litteratursøket i denne oversikten ble utført i september 2007. Cates 2008 (29) inkluderte studier med barn over to år og voksne med astma. De rapporterte følgende av våre endepunkter: totaldødelighet, sykehusinnleggelse, laboratoriebekreftet influensa og vaksineresaksjoner. Det var inkludert 15 randomiserte kontrollerte studier med astmapasienter, syv av disse studiene sammenlignet vaksiner som er tilgjengelige i Norge med placebo. Kun tre av studiene hadde oppfølgingstid utover to uker. To av disse studiene var utført i Nederland og en i Finland.

Bronkiektasier

Chang 2007 (30) var den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet som hadde sett på helseeffekten av influensavaksine til personer med bronkiektasier. Litteratursøket i denne oversikten ble utført i juli 2006. Chang 2007 (30) ønsket å inkludere barn og voksne med bronkiektasier. De ønsket å rapportere følgende av våre ende-

punkter: sykehusinnleggelser, varighet av sykdom og uønskede hendelser. Det ble ikke funnet noen studier som oppfylte inklusjonskriteriene i Chang 2007.

Cystisk fibrose

Dharmaraj 2000 (31) var den nyeste systematiske oversikten av høy kvalitet som hadde sett på helseeffekten av influensavaksine til personer med cystisk fibrose. Litteratursøket i denne oversikten ble utført i februar 2007. Dharmaraj 2000 (31) inkluderte barn og voksne med cystisk fibrose. De rapporterte følgende av våre endepunkter: totaldødelighet, sykehusinnleggelse og uønskede hendelser. Det var inkludert fire RCTer, men alle sammenlignet en influensavaksine mot en annen influensavaksine. Ingen av dem sammenlignet influensavaksine med ingen influensavaksine, som er den sammenligningen vi er interessert i.

Økonomiske vurderinger

Postma 2006 (27) er den systematiske oversikten av høy kvalitet vi inkluderte som har utført økonomiske vurderinger av influensavaksine til eldre personer. Litteratursøket i denne oversikten ble utført tidlig 2005. Postma 2006 (27) inkluderte studier som presenterte fulle økonomiske vurderinger for enkeltland i form av kost- nytte vurderinger, kostnadseffektivitet eller kostnads- utility analyser av influensavaksiner av eldre personer med hovedvekt på personer over 65 år. Det var inkludert 18 studier, fire randomiserte kontrollerte studier, seks kohortstudier, to kasus-kontroll studier og seks simuleringer. Disse studiene var utført i Canada, Hong Kong, Italia, Nederland, New Zealand, Storbritannia, Taiwan, Thailand og USA.

Influensavaksine til eldre

I den systematiske oversikten (6) vi inkluderte om influensavaksine til eldre hadde forfatterne delt kohortstudiene inn i to grupper, etter populasjon: eldre som bodde i institusjon og eldre som bodde utenfor institusjon. Vi valgte å foreta samme inndeling for alle studiene som gjaldt vaksinerings av eldre. Vi slo dessuten sammen kohortstudiene og kasus-kontroll studiene under betegnelsen observasjonsstudier.

Vi oppdaterte de aktuelle meta-analysene i den systematiske oversikten til Rivetti 2006 der ny informasjon var blitt tilgjengelig. Disse resultatene blir dermed forskjellig fra de som var publisert i Rivetti 2006 (6).

INFLUENSAVAKSINE TIL ELDRE SOM BOR I INSTITUSJON

Det var totalt 49 845 personer som inngikk i studiene av influensavaksine til eldre (5 048 i tre RCTer og 44 797 personer i 29 observasjonsstudier). To av de randomiserte kontrollerte studiene var utført i Amerika og den tredje i Russland. Observasjonsstudiene var utført i Amerika (17), Storbritannia (4), Australia (3), Italia (2), Japan (2) og Hong Kong (1). I alle studiene ble influensavaksinen gitt ved injeksjon (sprøyte). De fleste deltakerne i disse studiene var over 75 år gamle.

De samlede resultatene for influensavaksine til eldre som bor i institusjon for hvert av de forhåndsbestemte endepunktene er presentert i tabell 2.

Kvaliteten på dokumentasjonen om effekten av influensavaksine til eldre som bor i institusjon

Det var relativt mange studier (32 studier) som hadde vurdert influensavaksine til eldre som bodde i institusjon. Likevel er dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurderinger av lav eller veldig lav kvalitet. De to hovedgrunnene til at dokumentasjonen er blitt vurdert slik er for det første problemer og usikkerhet ved fordelingen av deltagerne til gruppene. Det er med andre ord ikke sikkert at de personene som fikk influensavaksine er sammenlignbare med personene som ikke tok vaksinen. For det andre er det snakk om små studier med tanke på hvilken forventet hyppighet hovedendepunktene inntreffer. Dette gir usikkerhet rundt presisjonen av resultatene. Disse svakhetene gjelder både for de randomiserte forsøkene og for observasjonsstudi-

ene. I tillegg er det for randomiserte kontrollerte studiene uklart hvor mange personer som ikke ble fulgt opp, og hva årsaken til manglende oppfølging var.

Det var ikke tilgjengelig informasjon fra de randomiserte kontrollerte studiene når det gjaldt totaldødelighet og lungebetennelse, og det var ikke tilgjengelig informasjon fra observasjonsstudier for vaksineresaksjoner.

Lav kvalitet på dokumentasjonen betyr at det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillit til effektestimater. Videre forskning vil sannsynlig endre estimatet. Svært lav kvalitet betyr at effektestimater er veldig usikkert.

Den nye kohortstudien (16) inkluderte 3 177 personer og var relativt stor sammenlignet med de tidligere studiene. Analysene i denne studien var justert ved hjelp av modell (Cox proportional hazard model). Dette gjør det umulig å regne tilbake til hendelsestall, og vi kunne derfor ikke inkludere disse resultatene direkte inn i analysen sammen med de andre studiene. Det er antatt at slike justeringer gir mer sikre resultater. For de av våre endepunkter (komplikasjoner forårsaket av influensa, sykehusinnleggelse og influensalignende sykdom) som Leung 2007 (16) rapporterte, så konkluderte denne nye studien mindre optimistisk med ikke-signifikante forskjeller. Vi vet ikke hvor mange hendelser det var i den nye studien. Derfor vet vi heller ikke hvor stor vekt denne studien bør ha i forhold til de andre studiene, eller hvor stor påvirkning denne studien bør ha på effektestimater. Vi har presentert denne studien ved siden av de andre resultatene (i tabellens kommentarkolonne).

Tabell 2. Oppsummeringstabell av dokumentasjonen om helseeffekten av influensavaksinering av eldre som bor i institusjon.

Influensavaksine til eldre som bor i institusjon						
Pasientpopulasjon: Eldre personer som bor i institusjon						
Setting: Institusjoner i Australia, Italia, Japan, Russland, UK, og USA						
Intervensjon: Influensavaksine						
Endepunkter	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Uten influensavaksine	Med influensavaksine				
Totaldødelighet						
Observasjonsstudier (oppfølging 6 måneder)	177 per 1000	71 per 1000 (37 til 136)	RR 0.40 (0.21 til 0.77)	305 (1)	⊕○○○ Svært lav ¹	Ingen av RCTene rapporterte totaldødelighet for eldre som bor i institusjon
Lungebetennelse						
Observasjonsstudier (oppfølging: 1 til 6 måneder ²)	75 per 1000	40 per 1000 (31 til 49)	RR 0.53 (0.42 til 0.65)	7097 (16)	⊕○○○ Svært lav ³	Ingen av RCTene rapporterte lungebetennelse for eldre som bor i institusjon En ny kohortstudie med 3177 eldre personer og justerte analyser rapporterte ikke signifikant forskjell (RR 0.58, p = 0.6).
Sykehusinnleggelse for influensa eller lungebetennelse						
RCT (oppfølging: median)	20 per 1000	10 per 1000 (6 til 18)	RR 0.52 (1)	4180 (1)	⊕○○○ Svært lav ^{4,5}	En ny kohortstudie med 3177 eldre personer og

3 måneder)			(0.30 til 0.90)			justerte analyser rapporterte ikke signifikant forskjell (RR 1.46, p=0.5)
Observasjonsstudier (oppfølging: 0.5 to 5 måneder)	16 per 1000	7 per 1000 (14 til 12)	RR 0.46 (0.29 til 0.74)	24855 (11)	⊕○○○ Svært lav ^{3,6}	
Influenza, laboratoriebekreftet						
RCT	126 per 1000	44 per 1000 (15 til 134)	RR 0.35 (0.12 til 1.06)	177 (1)	⊕○○○ Svært lav ^{4,5}	
Observasjonsstudier (oppfølging: 1 til 7 måneder)	63 per 1000	41 per 1000 (20 til 81)	RR 0.65 (0.32 til 1.29)	1941 (7)	⊕○○○ Svært lav ^{3,7,8}	
Influenzaliggende sykdom						
RCT	43 per 1000	22 per 1000 (15 til 31)	RR 0.51 (0.36 til 0.73)	4357 (2)	⊕⊕○○ Lav ⁴	En ny kohortstudie med 3177 eldre personer og justerte analyser rapporterte ikke signifikant forskjell (RR 1.04, p=0.88)
Observasjonsstudier (oppfølging: 0.5 til 7 måneder)	278 per 1000	208 per 1000 (181 til 242)	RR 0.75 (0.65 til 0.87)	9211 (25)	⊕○○○ Svært lav ^{3,6}	
Uønskede hendelser						
	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av studiene rapporterte om uønskede hendelser

¹ Bare en studie med få hendelser

² Det var uklart for hvor lenge deltakerne hadde blitt fulgt opp i tre av studiene

³ Det var uklart om hvordan utvelgelse til gruppene hadde foregått og hvor like gruppene ble (høy risiko for seleksjonsskjevheter)

⁴ Det var uklart om randomiseringsprosedyren, om fordelingen var skjult, uklarhet om blinding og oppfølging av deltakerne.

⁵ Kun en studie med få hendelser

⁶ Signifikant heterogenitet $I^2 > 45\%$ og $p < 0.10$

⁷ Signifikant heterogenitet $I^2 = 57\%$ og $p = 0.02$

⁸ Konfidensintervallet inkluderer både store fordeler og ulemper

Hva sier dokumentasjonen?

Influensavaksinering av eldre som bor i institusjon sammenlignet med ingen influensavaksine:

- Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til å avgjøre om influensavaksinering av eldre i institusjon påvirker totaldødeligheten, risiko for lungebetennelse, antall sykehusinnleggelse, eller risiko for influensa (laboratoriebekreftet)
- Influensavaksinering av eldre i institusjon senker muligens risikoen for influensaliknende sykdom
- Det mangler dokumentasjon om effekten av influensavaksine på uønskede hendelser hos eldre personer som bor i institusjon.

Matching av influensavaksinen til det sirkulerende viruset neste sesong, og nivået på sesongaktiviteten.

Det er ikke hensiktsmessig med undergruppeanalyse av resultater som er av lav og svært lav kvalitet fordi det er begrenset hvor stor tillit man kan ha til resultater av lav og svært lav kvalitet. Vi har likevel valgt å belyse om graden av match og sesongaktivitet påvirket resultatene. Den ene nye studien inkluderte ikke informasjon om

match eller sesongaktivitet, så tilgjengelig informasjon om dette er den vi fant i Rivetti 2006 (6). Totaldødelighet var kun rapportert i én studie med matchende vaksine og sesongaktivitet. Resultatene for risiko for lungebetennelse, sykehusinnleggelse, og influensalignende sykdom var av svært lav kvalitet, studiene med match rapporterte reduksjon mens studiene med dårlig eller ukjent match ikke rapporterte signifikant risikoreduksjon. Resultatene for laboratoriebekreftet influensa var av svært lav kvalitet. Både studiene med match og studiene med dårlig eller ukjent match rapporterte ikke signifikant risikoreduksjon.

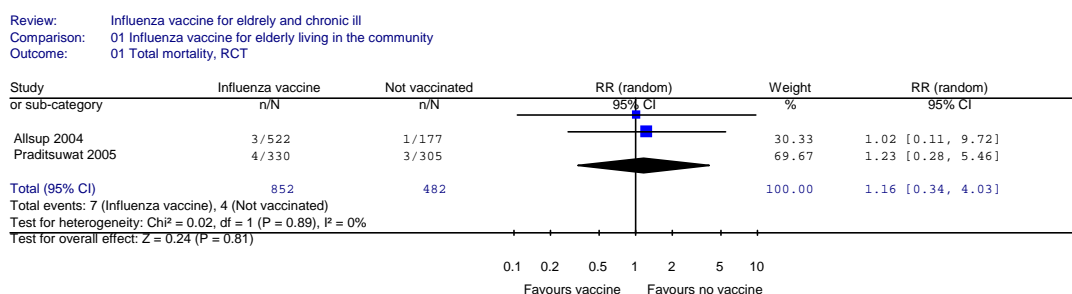
INFLUENSAVAKSINE TIL ELDRE SOM BOR UTENFOR INSTITUSJON

Totalt var det 2 524 343 personer i 34 studier hvor helseeffekten av influensavaksine til eldre som bor utenfor institusjon ble vurdert: 3 202 personer i tre randomiserte kontrollerte studier og 2 521 143 personer i 31 observasjonsstudier. De tre randomiserte kontrollerte studiene var utført i Storbritannia, Nederland og Thailand. De 31 observasjonsstudiene var utført i USA (8), Spania (6), Japan (3), Sverige (3), Italia (2), Nederland (2), Storbritannia (2), og én hver i Canada, Israel, Taiwan og Thailand. I alle studiene ble influensavaksinen gitt ved injeksjon (sprøyte).

Vedlegg 5 viser tabell over studiene vi har inkludert i oppdateringen av den systematiske oversikten om helseeffekten av influensavaksine til eldre.

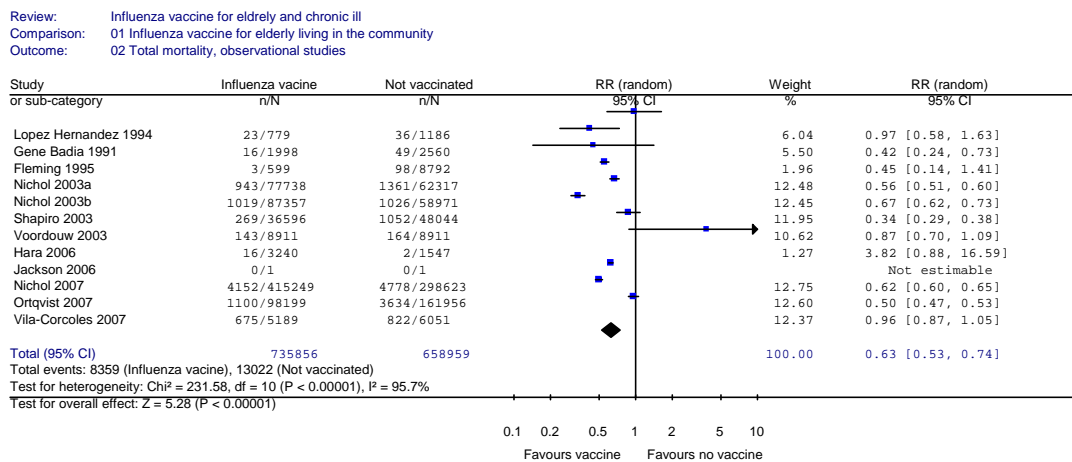
Totaldødelighet

Det var lav totaldødelighet i begge de to små randomiserte kontrollerte studiene hvor dette utfallet ble rapportert. Samlet viser ikke resultatene signifikant effekt på totaldødeligheten, relativ risiko (RR) 1.16 (95 % konfidensintervall 0.34 til 4.03), figur 01.01:



Totaldødelighet etter influensavaksine ble rapportert i totalt 12 observasjonsstudier. Elleve av dem presenterte resultater slik at de kunne inkluderes i vår analyse. Det

var stor heterogenitet mellom studiene. Samlete resultater var RR 0.63 (95 % CI 0.53 til 0.74), figur 01.02:



Den ene studien kunne ikke inkluderes i meta-analysen fordi effektestimateret for totaldødelighet var basert på justerte analyser (15). I studien som omfattet 72 527 eldre personer, beregnet man en justert RR på 0.51 (0.47 til 0.55), som er i samsvar med konklusjonen basert på de andre observasjonsstudiene (RR 0.63 (0.53 til 0.74)).

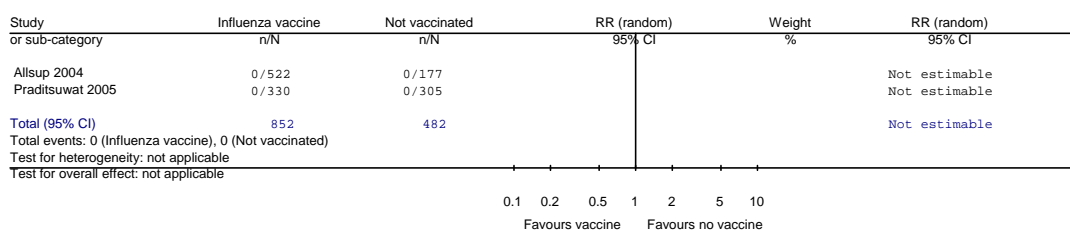
Örtqvist og medarbeidere (19) målte totaldødeligheten i Sverige i tre vintersesonger (1998/1999, 1999/2000, og 2000/2001), men kun for den første av disse sesongene er resultatene presentert på en måte som gjorde det mulig å legge dem inn i vår meta-analyse. I de justerte analysene fra disse vintersesongene ble effekten av influensavaksine beregnet til 14 % relativ risikoreduksjon (5 til 23 %) for 1998/1999, 19 % (11 til 27 %) for 1999/2000, og 1 % (-10 til 11 %) for 2000/2001 (19). De ujusterte analysene hadde vist henholdsvis 50 %, 46 % og 42 %.

Det er et språk mellom konklusjon basert på de to randomiserte kontrollerte studiene som viste en ikke signifikant økning i dødelighet, og de 11 observasjonsstudiene som fant en signifikant reduksjon i dødeligheten. Dokumentasjonen til grunn for begge estimatene var av lav kvalitet. De randomiserte kontrollerte studiene hadde få inkluderte i forhold til at dødsfall er en relativt sjelden hendelse. For observasjonsstudiene var det stor variasjon mellom resultatene (signifikant heterogenitet). I tillegg var det problemer med seleksjonsskjevheter, slik at gruppene ikke var sammenlignbare. Det var ikke justert for gruppeforskjeller ved beregning av resultatene.

Influensaførårsaket komplikasjoner/ lungebetennelse

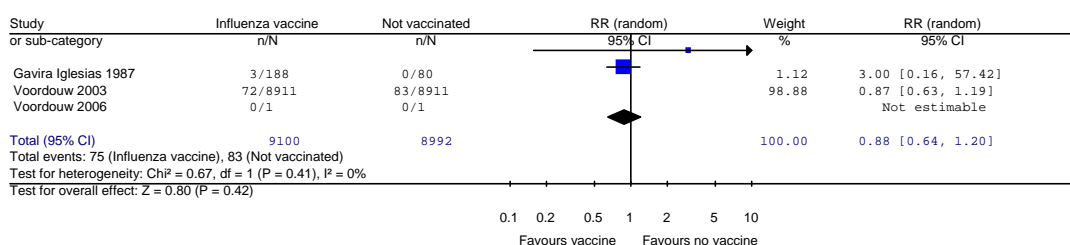
Det var ingen tilfeller av lungebetennelse i de to små randomiserte kontrollerte studiene, figur 01.03:

Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 01 Influenza vaccine for elderly living in the community
 Outcome: 03 Pneumonia, RCT



Blant observasjonsstudiene var lungebetennelse rapportert i tre av studiene, men i en av studiene ble resultatene presentert på en måte som gjorde at de ikke kunne inkluderes i vår analyse. Det var et samlet effektestimert på RR 0.88 (0.64 til 1.20), figur 01.04:

Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 01 Influenza vaccine for elderly living in the community
 Outcome: 04 Pneumonia, observational studies

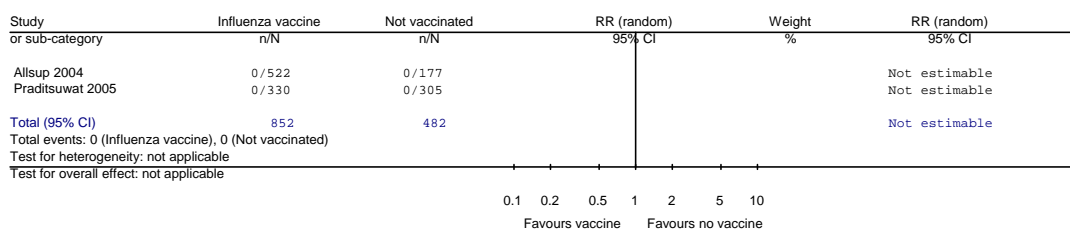


Studien som ikke kunne inngå i meta-analysen (23) omfattet 26 071 personer. Her ble effektestimert beregnet ved hjelp av justerte analyser til HR 0.86 (0.71 til 1.05), altså i god overensstemmelse med det vi fant i meta-analysen med RR 0.88 (0.64 til 1.20).

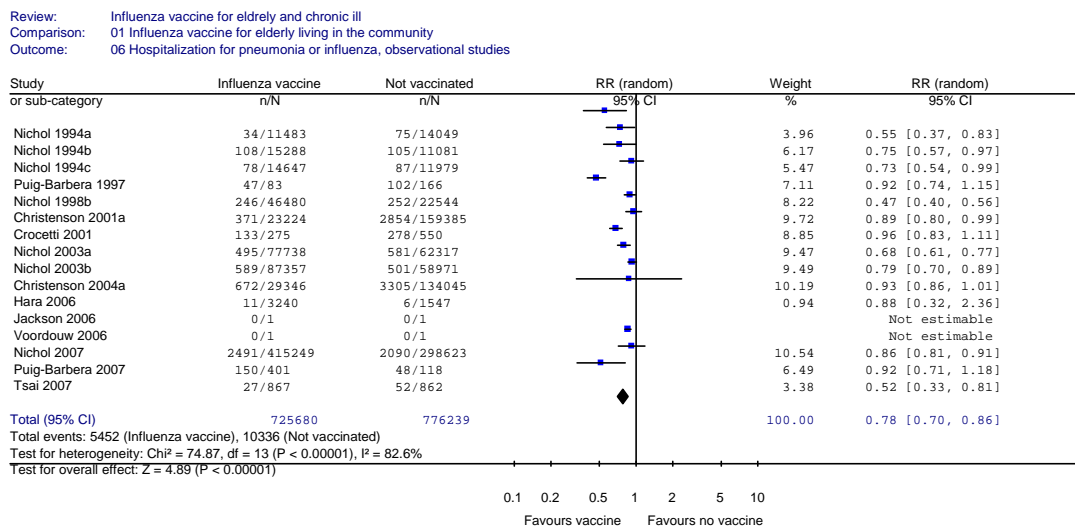
Sykehusinnleggelser for lungebetennelse eller influensa

Det var ingen rapporterte tilfeller av sykehusinnleggelser for lungebetennelse eller influensa i de to små randomiserte kontrollerte studiene hvor dette utfallet var rapportert, figur 01.05:

Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 01 Influenza vaccine for elderly living in the community
 Outcome: 05 Hospitalization for pneumonia or influenza, RCT



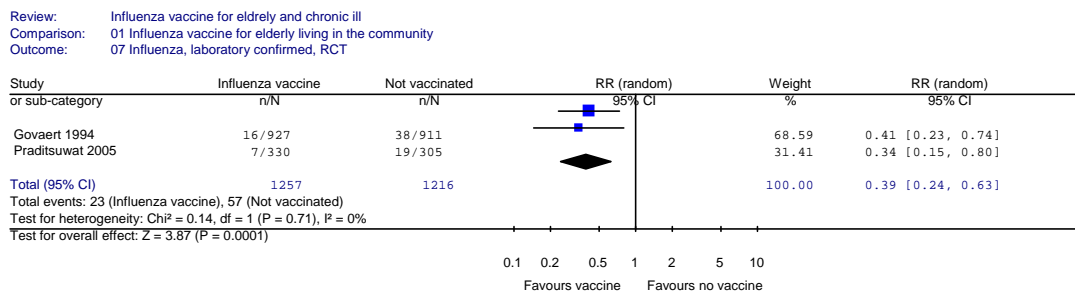
Fra de 16 observasjonsstudiene hvor sykehusinnleggelser for lungebetennelse eller influensa ble rapportert, kunne vi inkludere 14 i meta-analysen vår. Det var et samlet effektestimert på RR 0.78 (0.70 til 0.86), figur 01.06:



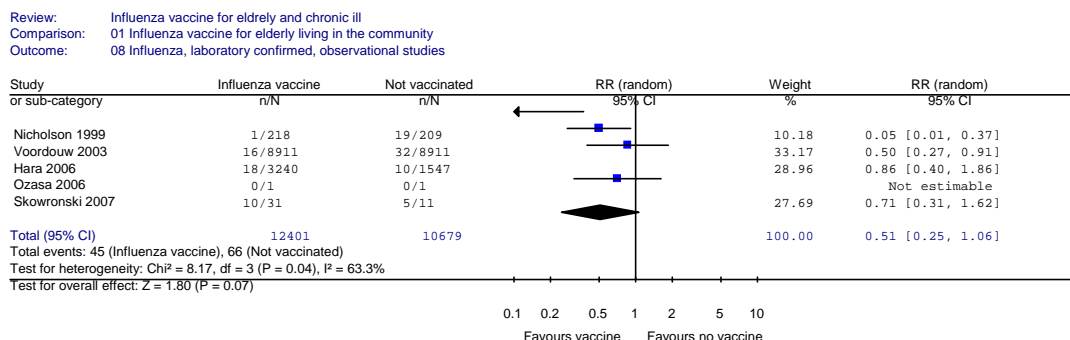
I de to studiene som vi ikke kunne inkludere i meta-analysen på grunn av måten resultatene var presentert på var det gjort justerte analyser. I den ene ble effektestimert beregnet til RR 0.71 (0.65 til 0.78) (15), og i den andre til 71 % risiko reduksjon (4 % til 90 %) (23). Disse resultatene er i god overensstemmelse med resultatene fra meta-analysen (RR 0.78 (0.70 til 0.86)).

Laboratoriebekreftet influensa

Det var relativt få laboratoriebekreftede influensatilfeller i de to små randomiserte kontrollerte studiene hvor dette var et av utfallsmålene, men begge rapporterte færre tilfeller blant mottakere av influensavaksine. Det samlede resultatet er RR 0.39 (0.24 til 0.63), figur 01.07:



Laboratoriebekreftet influensa etter influensavaksine var utfallsmål i fem av observasjonsstudiene, hvorav fire av dem presenterte resultater slik at de kunne inkluderes i vår analyse, figur 01.08:

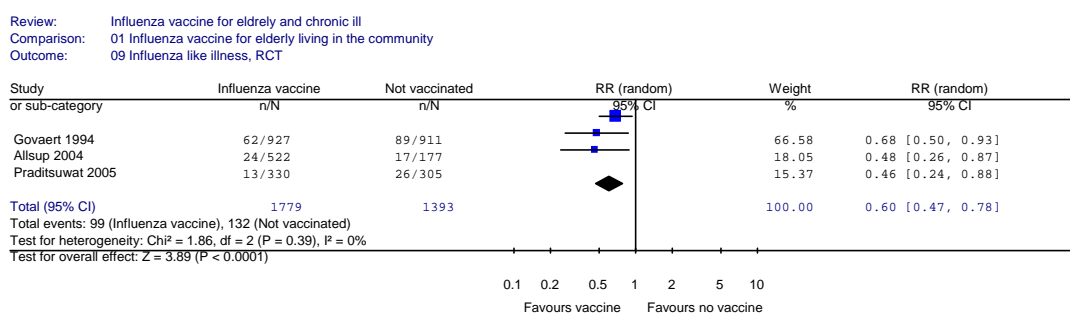


I studien som ikke kunne inngå i vår meta-analyse (18) ble effektestimater beregnet med justert analyse basert på data fra 2 301 personer: OR 0.81 (0.41 til 1.57). Dette er i samsvar med konklusjonen fra meta-analysen (RR 0.51 (0.25 til 1.06)).

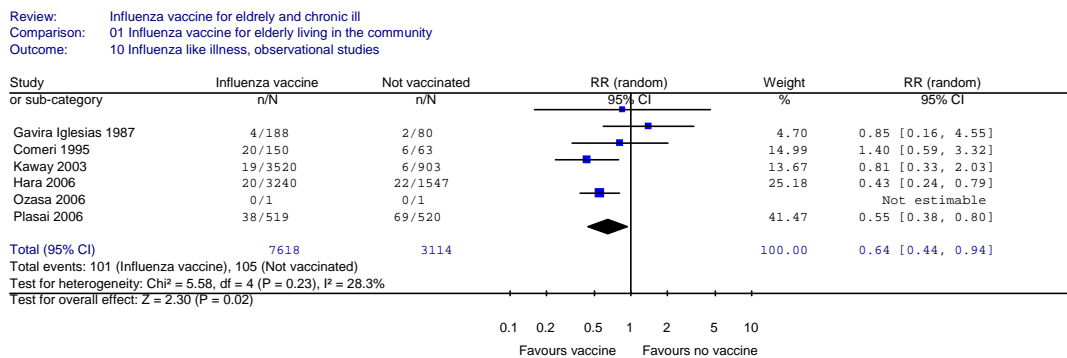
Når det gjelder laboratoriebekreftede tilfeller av influensa fant vi altså en statistisk signifikant reduksjon av tilfeller fra de små randomiserte studiene, mens de større observasjonsstudiene ikke viste noen signifikant endring.

Influensalignende sykdom

Tre av de randomiserte kontrollerte studiene rapporterte antall tilfeller av influensalignende sykdom etter influensavaksine. Alle rapporterte en statistisk signifikant reduksjon. Samlet var resultatene RR 0.60 (0.47 til 0.78), figur 01.09:



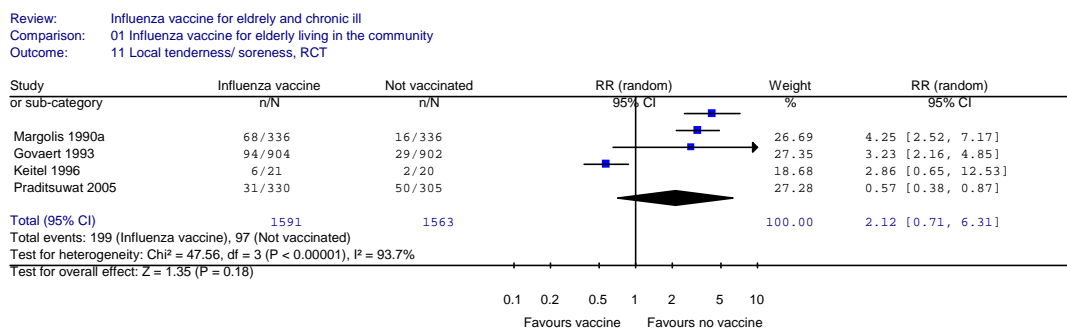
Influensalignende sykdom inngikk som utfallsmål i seks av observasjonsstudiene, og i fem av dem ble resultatene presentert på en måte som gjorde at de kunne inkluderes i vår analyse. Det samlede resultat var RR 0.64 (0.44 til 0.94), figur 01.10:



I studien som ikke kunne inngå i meta-analysen (18) presenterte forfatterne en justert analyse basert på resultater for 2 301 personer. Effektestimater fra denne studien var beregnet til OR 0.77 (0.40 til 1.47).

Uønskede hendelser

I fire randomiserte kontrollerte studier ble mindre uønskede hendelser rapportert, figur 01.11:



I en av studiene ble det benyttet vaksine mot stivkrampe som kontrollvaksine, og denne medførte flere lokale reaksjoner enn influensavaksinen (8).

Mindre uønskede hendelser etter influensavaksine ble rapportert i én av observasjonsstudiene (20). Her rapporterte 18.7 % av de 519 personene som fikk influensavaksine små og ubetydelige uønskede hendelser. Ingen av de 520 som ikke fikk vaksine rapporterte uønskede hendelser.

Vedlegg 8 presenterer evidensprofilen til dokumentasjonsgrunnet vi har benyttet i vår vurdering av helseeffekten av influensavaksinering av eldre som bor utenfor institusjon. Tabell 3 er en oppsummeringstabell av dokumentasjonen, og av kvaliteten på dokumentasjonen.

Kvaliteten på dokumentasjonen om effekten av influensavaksine til eldre som bor utenfor institusjon

Det var relativt mange studier som hadde vurdert influensavaksine til eldre som bor utenfor institusjon, men dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurderinger var av lav og svært lav kvalitet. Hovedgrunnene til at kvaliteten på dokumentasjonen er vurdert til å være så lav er for det første problemer med og usikkerhet knyttet til fordeling av deltagerne til gruppene. Det er mistanke om at de personene som fikk influensavaksine er systematisk forskjellige fra dem som ikke fikk vaksinen. For det andre hadde de randomiserte forsøkene svært få deltakere i forhold til hvor sjeldent hovedendepunktene inntreffer. For noen av endepunktene gjaldt dette også for observasjonsstudiene. For flere av endepunktene med mange hendelser var det stor variasjon (heterogenitet) i resultatene mellom de forskjellige studiene. Både få hendelser og heterogenitet gir usikkerhet om presisjonen av resultatene.

Lav kvalitet på dokumentasjonen betyr at det er svært sannsynlig at videre forskning vil påvirke vår tillitt til effektestimater. Videre forskning vil sannsynlig endre estimatet. Svært lav kvalitet betyr at alle effektestimater er veldig usikre.

Tabell 3. Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for helseeffekt av influensavaksinering av eldre som bor utenfor institusjon.

Influensavaksine til eldre som bor utenfor institusjon						
Pasientpopulasjon: eldre som bor utenfor institusjon						
Settings: Canada, Israel, Italia, Japan, Nederland, Russland, Spania, Sverige, Taiwan, Thailand, UK, USA						
Intervensjon: influensavaksine						
Endepunkter	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effekt (95% CI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Uten influensavaksine	Med influensavaksine				
Totaldødelighet						
RCT (oppfølging: median 1 ¹)	8 per 1000	9 per 1000 (3 til 32)	RR 1.16 (0.34 til 4.03)	1334 (2)	⊕⊕OO Lav ^{2,3}	To kohorter med justerte analyser basert på 855 527 eldre personer rapporterte lignende resultater
Observasjonsstudier (oppfølging: 2.5 til 9 måneder)	20 per 1000	13 per 1000 (11 til 15)	RR 0.63 (0.53 til 0.74)	1394815 (12)	⊕OOO Svært lav ^{4,5}	
Lungebetennelse						
RCT (oppfølging: median 1 ¹)	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	To små RCTer uten hendelser. En kohortstudie med justerte analyser basert på 26 071 personer rapporterte lignende resultater
Observasjonsstudier (oppfølging: 7 til 9 months)	9 per 1000	8 per 1000 (6 til 11)	RR 0.88 (0.64 til 1.2)	18090 (2)	⊕⊕OO Lav	
Sykehusinnleggelse for influensa eller lungebetennelse						
RCT (oppfølging: median 1 ¹)	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	To små RCTer uten hendelser. En kohortstudie med justerte analyser basert på 98 598 personer rapporterte lignende resultater
Observasjonsstudier (oppfølging: 3.5 til 12 måneder)	13 per 1000	10 per 1000 (9 til 11)	RR 0.78 (0.7 til 0.86)	1501919 (16)	⊕OOO Svært lav ^{6,7}	
Influensa, laboratoriebekreftet						
RCT (oppfølging: mean 6 måneder)	47 per 1000	18 per 1000 (11 til 30)	RR 0.39 (0.24 til 0.63)	2473 (2)	⊕⊕OO Lav ^{8,9}	En kohortstudie med justerte analyser basert på 2 301 personer rapporterte lignende resultater

Observasjonsstudier (oppfølging: 2 og 9 måneder)	6 per 1000	3 per 1000 (2 til 6)	RR 0.51 (0.25 til 1.06)	23080 (4)	⊕○○○ Svært lav ^{7,10}	ter
Influenzalignende sykdom						
RCT (oppfølging: 6 til sesongmåned)	95 per 1000	57 per 1000 (45 til 74)	RR 0.60 (0.47 til 0.78)	3172 (3)	⊕⊕○○ Lav ¹¹	
Observasjonsstudier (oppfølging: 3 til 7 måneder)	34 per 1000	22 per 1000 (15 til 32)	RR 0.64 (0.44 til 0.94)	10732 (6)	⊕○○○ Svært lav ¹²	
Uønskede hendelser/ lokalreaksjoner						
RCT (oppfølging: 2 til 28 dager)	62 per 1000	131 per 1000 (44 til 391)	RR 2.12 (0.71 til 6.31)	3154 (4)	⊕⊕⊕○ Middels ¹³	Andre rapporterte uønskede hendelser: Generell uvelhet, RR 1.18 (0.87 til 1.61), 4 studier. Feber RR 1.57 (0.92 til 2.71), 3 studier. Øvre luftveissymptomer RR 1.35 (0.90 til 2.01), 2 studier. Hodeverk RR 1.10 (0.76 til 1.58), 3 studier. Kvalme RR 1.75 (0.74 til 4.12) 1 studie. Hevelse RR 8.23 (3.98 til 17.05) 1 studie.
Observasjonsstudier	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	En kohortstudie rapporterte uønskede hendelser hos 19 % av 519 personer som fikk vaksine og ingen hos 520 som ikke fikk vaksine

¹ Deltagerne ble fulgt opp gjennom en sesong

² Alle deltagerne i en av studiene fikk også pneumokokkvaksine

³ Kun to små studier med få hendelser

⁴ Det er uklart hvordan gruppene ble fordelt i de fleste av studiene

⁵ Signifikant heterogenitet, $I^2 = 96\%$

⁶ Det er uklart hvordan gruppene ble fordelt i de fleste av studiene

⁷ Signifikant heterogenitet ($I^2 = 63\%$)

⁸ Uklar randomiseringsprosedyre og det var flere mennesker som ikke ble fulgt opp enn det var hendelser

⁹ Kun to små studier med få hendelser

¹⁰ Veldig stort konfidensintervall som inkluderer mulighet for både store fordelere og ulemper

¹¹ Uklar randomisering, uklart om fordelingen var skjult, og stort frafall i relasjon til antall hendelser

¹² Det er uklart hvordan gruppene ble fordelt i de fleste av studiene, uklart om frafall i den ene studien

¹³ Uklar randomisering, uklart om fordelingen var skjult (3/4), subjektiv rapportering og uklarhet om blinding

Hva sier dokumentasjonen?

Influensavaksine av eldre personer som bor utenfor institusjon sammenlignet med ingen influensavaksine:

- Det er mulig at influensavaksinering ikke påvirker risiko for totaldødelighet og lungebetennelse
- Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til å avgjøre om influensavaksine av eldre utenfor institusjon påvirker antall sykehusinnleggelser
- Vaksinering senker muligens risikoen for influensa og influensalignende sykdom
- Det mangler dokumentasjon om alvorlige uønskede hendelser, det er omtrent like mange lokalreaksjoner og mindre alvorlige hendelser etter influensavaksine sammenlignet med placebovaksine

Matching mellom influensavaksine og de sirkulerende virus i sesongen, og nivået på sesongaktiviteten.

Det er tvilsomt om det er hensiktsmessig å gjøre undergruppeanalyse av resultater som er av lav og veldig lav kvalitet, men vi har valgt å prøve å belyse om graden av match og sesongaktivitet påvirket resultatene. For totaldødelighet hadde en av stu-

diene rapportert dårlig match. Denne studien hadde veldig liten vekt i totalanalysen (18 av 21 381 hendelser), men rapporterte dårligere resultat. For lungebetennelse hadde begge studiene som ble inkludert i meta-analysen dårlig match. For influensa og influensalignende sykdom var det så få hendelser totalt i analysen at det kombinert med lav og svært lav kvalitet ikke ga noen mening å gjøre undergruppeanalyser.

INFLUENSAVAKSINE TIL ELDTRE MED HØY RISIKO FOR KOMPLIKASJONER (UNDERGRUPPEANALYSER)

Noen eldre som bor utenfor institusjon har høyere risiko for komplikasjoner forårsaket av influensa. I den systematiske oversikten til Rivetti og medarbeidere (6) inkluderte de følgende tilstander som risikofaktorer: lungesykdom, hjertesykdommer, nyresykdom, diabetes og andre endokrinologiske sykdommer, immunkompromitterende sykdommer, behandling med immunsupprimerende legemidler, kreft, demens, slag, vaskulitt og reumatisme.

Det var ingen randomiserte kontrollerte studier, men fem observasjonsstudier som hadde sett på effekten av influensavaksine til eldre som bodde utenfor institusjon og hadde økt risiko for komplikasjoner forårsaket av influensa. Totalt var 71 273 eldre med høy risiko som bodde utenfor institusjon inkludert i disse studiene. Fire av de fem studiene inngikk i oversikten til Rivetti og medarbeidere (6). Den femte studien ble utført i Japan og rapporterte totaldødelighet, sykehusinnleggelse for influensa eller lungebetennelse, influensa og influensalignende sykdom (14). Disse analysene ble oppdatert og presenteres i vedlegg 7. For analysen av de andre endepunktene viser vi til oversikten av Rivetti og medarbeidere (6).

Kvaliteten på dokumentasjonen om effekten av influensavaksine til eldre som bor utenfor institusjon og har høy risiko for komplikasjoner fra influensa

Det var ikke tilgjengelig informasjon fra randomiserte kontrollerte studier for denne sammenligningen. Det var heller ikke tilgjengelig informasjon fra observasjonsstudier for endepunktet vaksineresaksjoner.

Dokumentasjonsgrunnet for effektvurdering av eldre personer som er i høyriskogruppen for å få komplikasjoner og som bor utenfor institusjon er av svært lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at dokumentasjonsgrunnet bestod av studier som indikerte forskjellige resultater, eller at det var få hendelser i studiene. Resultatene og kvalitetsvurderingene er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4. Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for helseeffekt av influensavaksinering av eldre med høy risiko for influensakomplikasjoner som bor utenfor institusjon.

Influensavaksine til eldre utenfor institusjon som er i høyrisikogruppen for å få komplikasjoner

Patientpopulasjon: Eldre personer utenfor institusjon som er i høyrisikogruppen for å få komplikasjoner

Studiene var utført i: Israel, Japan, Nederland, Storbritannia, USA

Intervensjon: influensavaksine

Endepunkter	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentar
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Ingen influensavaksine	Influensavaksine				
Totaldødelighet (oppfølgingstid: 2 til 9 måneder)	28 per 1000	15 per 1000 (6 til 35)	RR 0.53 (0.22 til 1.25)	71273 (4)	⊕○○○ Svært lav ¹	
Lungebetennelse (oppfølgingstid: 9 måneder)	10 per 1000	12 per 1000 (8 til 19)	RR 1.22 (0.76 til 1.94)	6423 (1)	⊕○○○ Svært lav ²	
Sykehusinnleggelse for influensa eller lungebetennelse (oppfølgingstid: 3.5 måned)	18 per 1000	13 per 1000 (11 til 15)	RR 0.74 (0.63 til 0.85)	49173 (2)	⊕○○○ Svært lav ³	
Influensa, laboratoriebekreftet (oppfølgingstid: 9 måneder)	5 per 1000	2 per 1000 (1 til 5)	RR 0.50 (0.25 til 1.01)	9664 (2)	⊕○○○ Svært lav ²	
Influensalignende sykdom (oppfølgingstid: 4 måneder)	18 per 1000	7 per 1000 (4 til 14)	RR 0.39 (0.20 til 0.78)	3241 (1)	⊕○○○ Svært lav ²	
Uønskede hendelser	Se kommentar	Se kommentar	-	-	-	Ingen av studiene hadde sett etter uønskede hendelser

¹ Signifikant heterogenitet, $I^2 = 93\%$

² Veldig få hendelser

³ Uklart hvordan gruppene var fordelt

Hva sier dokumentasjonen?

Influensavaksinering av eldre som har høy risiko for influensakomplikasjoner og bor utenfor institusjon sammenlignet med ingen influensavaksine:

- Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til å avgjøre om influensavaksine påvirker totaldødelighet, antall lungebetennelser, antall sykehusinnleggelser, influensa (laboratoriebekreftet) eller influensalignende sykdom
- Det mangler dokumentasjon om uønskede hendelser

INFLUENSAVAKSINE TIL ELDRE MED LAV RISIKO FOR INFLUENSAKOMPLIKASJONER (UNDERGRUPPEANALYSER)

Effekten av influensavaksine til eldre som bodde utenfor institusjon og var i lavrisikogruppen for influensaforsaket komplikasjoner ble studert i totalt to randomiser-

te kontrollerte studier og fem observasjonsstudier. I alt var 149 033 personer inkludert i disse studiene. Fire av de fem studiene inngikk i oversikten til Rivetti og medarbeidere (6). Den femte studien ble utført i Japan og rapporterte totaldødelighet, sykehusinnleggelse for influensa eller lungebetennelse, influensa og influensalignende sykdom (14). Disse analysene ble derfor oppdatert og presenteres i vedlegg 7. For analysen av de andre endepunktene viser vi til Rivetti 2006 (6).

Kvaliteten på dokumentasjonen om effekten av influensavaksine til eldre som bor utenfor institusjon og som har lav risiko for komplikasjoner fra influensa

Dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurderinger influensavaksine til eldre i lavrisikogruppen var av middels kvalitet for influensalignende sykdom og av lav eller svært lav kvalitet for de andre utfallene. Den lave kvaliteten skyldtes at dokumentasjonsgrunnlaget bestod av studier der det var usikkerhet om gruppene som fikk influensavaksine var sammenlignbare (like nok) med personene i gruppene som ikke ble vaksinert. I tillegg viste studiene til dels motstridende resultater, og for noen av endepunktene var det svært få hendelser. Resultatene og kvalitetsvurderingene er oppsummert i tabell 5.

Tabell 5. Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for helseeffekt av influensavaksinering av eldre i lavrisikogruppen som bor utenfor institusjon.

Influensavaksine til eldre utenfor institusjon som er i lavrisikogruppen for å få komplikasjoner

Pasientpopulasjon: Eldre utenfor institusjon som er i lavrisikogruppen for å få komplikasjoner

Studiene ble utført i: Israel, Japan, Nederland, Storbritannia, USA

Intervensjon: Influensavaksine

Endepunkter	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Uten influensavaksine	Influensavaksine				
Totaldødelighet						
RCT (oppfølgingstid: ca 1 ¹)	6 per 1000	6 per 1000 (1 til 58)	RR 1.02 (0.11 til 9.72)	699 (1)	⊕⊕⊕⊕ Lav ^{2,3}	
Observasjonsstudier (oppfølgingstid: 2 til 9 måneder)	10 per 1000	7 per 1000 (4 til 15)	RR 0.73 (0.36 til 1.46)	45367 (4)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ^{4,5,6}	
Lungebetennelse						
RCT (oppfølgingstid: ca 1 ¹)	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Kun en liten studie uten lungebetennelser
Observasjonsstudier (oppfølgingstid: 9 måneder)	9 per 1000	5 per 1000 (3 til 8)	RR 0.59 (0.37 til 0.92)	11399 (1)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ³	
Sykehusinnleggelse for influensa eller lungebetennelse						
RCT (oppfølgingstid: ca 1 ¹)	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Kun en liten studie uten hendelser
Observasjonsstudier (oppfølgingstid: 3.5)	4 per 1000	2 per 1000 (2 til 3)	RR 0.51	103165 (2)	⊕⊕⊕⊕ Svært lav ⁴	

måned)			(0.38 til 0.69)		
Influenza, laboratoriebekreftet					
RCT (oppfølgingstid: 6 måneder)	42 per 1000	17 per 1000 (10 til 31)	RR 0.41 (0.23 til 0.74)	1838 (1)	⊕⊕○○ Lav ^{3,7}
Observasjonsstudier (oppfølgingstid: 4 til 9 måneder)	4 per 1000	3 per 1000 (1 til 10)	RR 0.84 (0.29 til 2.40)	12945 (2)	⊕○○○ Svært lav ³
Influsalignende sykdom					
RCT (oppfølgingstid: 1 sesong til 6 måneder)	98 per 1000	56 per 1000 (41 til 77)	RR 0.57 (0.42 til 0.79)	2047 (2)	⊕⊕⊕○ Middels ⁷
Observasjonsstudier (oppfølgingstid: 4 måneder)	10 per 1000	4 per 1000 (1 til 14)	RR 0.37 (0.10 til 1.43)	1546 (1)	⊕○○○ Svært lav ³
Uønskede hendelser/ lokalreaksjoner					
RCT (oppfølgingstid: 2 til 28 dager)	37 per 1000	131 per 1000 (96 til 179)	RR 3.55 (2.59 til 4.85)	2519 (3)	⊕⊕⊕○ Middels ⁸ Ingen av observasjonsstudiene rapporterte om uønskede hendelser
¹ Deltagerene ble fulgt opp for en sesong ² Alle fikk også pneumokokkvaksine ³ Ingen eller veldig få hendelser ⁴ Det er uklart hvordan deltagerene ble fordelt til gruppene ⁵ Signifikant heterogenitet, $I^2 > 75\%$ ⁶ Brede konfidensintervaller som inkluderer både betraktelige fordeler og ulemper ⁷ Det er uklart randomiseringsprosedyre og uklart om fordelingen var skjult ⁸ Det er uklart randomiseringsprosedyre og uklart om fordelingen var skjult (3/4), subjektiv rapportering og uklart om blinding					

Hva sier dokumentasjonen?

Influensavaksinering av eldre som har lav risiko for influensakomplikasjoner som bor utenfor institusjon sammenlignet med ingen influensavaksine:

- Det er mulig at influensavaksinering ikke påvirker risiko for totaldødelighet hos eldre personer i lavrisikogruppen for komplikasjoner som bor utenfor institusjon
- Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om influensavaksine påvirker antall lungebetennelser og antall sykehusinnleggelses
- Vaksinering senker muligens risikoen for influensa (laboratoriebekreftet) og influensalignende sykdom
- Influensavaksine øker risikoen for lokalreaksjoner ved injeksjonsstedet

Influensavaksine til kronisk syke

Literatursøket identifiserte fire systematiske oversikter av høy kvalitet som vurderte effekten av influensavaksine til personer med kroniske sykdommer. Oversiktene omhandlet følgende sykdommer:

- Kronisk obstruktiv lungesykdom (KOLS) (28)
- Astma (29)
- Bronkiektasier (30)
- Cystisk fibrose (31)

Som nevnt i metodekapittelet, utførte vi et bredt literatursøk etter randomiserte kontrollerte studier med tanke på å fange opp studier av nyere dato enn de som inngikk i de identifiserte oversiktene, og studier som omhandlet pasientgrupper hvor vi ikke fant systematiske oversikter (som oppfylte våre inklusjonskriterier). I tillegg til de fire systematiske oversiktene fant vi fire randomiserte kontrollerte studier som omhandler hver sin populasjon med kroniske sykdommer:

- levercirrhose (9)
- multippel sklerose (10)
- HIV-infeksjon (11)
- kronisk hjerte- og karsykdom (12;13), begge artiklene rapporterte fra samme studie.

INFLUENSAVAKSINE TIL PERSONER MED KRONISK OBSTRUKTIV LUNGESYKDOM (KOLS)

Poole og medarbeidere inkluderte seks studier der pasienter med KOLS og bronkiektasier fikk influensavaksine (28). I fire av studiene ble det benyttet vaksine basert på levende virus. Siden slike vaksiner ikke er godkjent for bruk i Norge, har vi basert våre vurderinger på de to resterende studiene. En av studiene var fra vinteren 1997-8 i Thailand. 125 pasienter deltok og de hadde en gjennomsnittsalder på 68 år. Den andre studien var fra vinteren 1960 i Storbritannia, 55 pasienter deltok og de hadde en gjennomsnittsalder på 53 år.

Kvaliteten på dokumentasjonen om effekten av influensavaksine til personer med KOLS

Dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurdering av influensavaksine til personer med KOLS var av lav og svært lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at dokumentasjonsgrunnlaget bestod av to små studier som begge hadde få hendelser for hvert utfallsmål. Dette gir usikkerhet i effektestimaterne. I tillegg var det usikkerhet knyttet til randomiseringsmetode og til hvorvidt fordelingen av studiedeltakerne var skjult. Resultater og kvalitetsvurderinger er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6. Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for helseeffekt av influensavaksinering av personer med KOLS.

Influensavaksine til personer med kronisk obstruktiv lungesykdom						
Pasientpopulasjon: Personer med KOLS						
Studiene utført i: Thailand og Storbritannia						
Intervensjon: Influensavaksine						
Endepunkter	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Uten influensavaksine	Med influensavaksine				
Totaldødelighet (oppfølging: 4 til 12 måneder)	76 per 1000	67 per 1000 (23 til 182)	OR 0.87 (0.28 til 2.7)	180 (2)	⊕○○○ Svært lav ^{1,2}	
Influensaførsårsaket komplikasjoner	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av studiene hadde rapportert dette endepunktet
Sykehusinnleggelse (oppfølging: 4 til 12 måneder)	76 per 1000	26 per 1000 (7 til 93)	OR 0.33 (0.09 til 1.24)	180 (2)	⊕○○○ Svært lav ^{1,3}	
Influensa, laboratoriebekreftet	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av studiene hadde rapportert dette endepunktet
Influensalignende sykdom	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av studiene hadde rapportert dette endepunktet
Systemiske hendelser (oppfølging: mean 12 måneder)	810 per 1000	759 per 1000 (569 til 881)	OR 0.74 (0.31 til 1.74)	125 (1)	⊕○○○ Svært lav ^{1,4}	
Lokalreaksjoner (oppfølging: mean 12 måneder)	63 per 1000	272 per 1000 (105 til 544)	OR 5.57 (1.75 til 17.71)	125 (1)	⊕⊕○○ Lav ^{1,5}	
Forverring av KOLS-symptomer ⁶ Skala fra: 0 til ? (oppfølging: 4 to 12 måneder)	Gjennomsnittlig antall forverringer per pasient i kontrollgruppen var 1.1 per pasient	Gjennomsnittlig antall forverringer per pasient i intervensjonsgruppen var 0.37 færre (0.64 til 0.11 færre)		180 (2)	⊕⊕○○ Lav ^{1,2}	

¹ Det er uklart om randomiseringsprosedyren, om fordelingen var skjult i den største studien, og om den som målte endepunktet var blindet

² Kun to små studier (180 pasienter), få hendelser og brede konfidensintervall

³ Kun to små studier, og veldig brede konfidensintervall

⁴ Kun en liten studie, og brede konfidensintervall

⁵ Kun en studie, det brede konfidensintervallet relateres til størrelsen på effekten – ikke

⁶ Dette utfallet er spesifikt til KOLS og sier noe om mulige interaksjonen.

Hva sier dokumentasjonen?

Influensavaksinering av personer med KOLS sammenlignet med ingen influensavaksine:

- Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om influensavaksine av personer med KOLS påvirker totaldødelighet, antall sykehusinnleggelses eller antall systemiske reaksjoner
- Det mangler dokumentasjon om mulig effekt på risiko for influensaførårsaket komplikasjoner, influensa (laboratoriebestemt) og influensaliknende sykdom hos personer med KOLS som får influensavaksine
- Influensavaksinering av personer med KOLS øker muligens risikoen for lokaleffekter ved stikkstedet
- Influensavaksinering av personer med KOLS senker muligens risikoen for forverring av KOLS

INFLUENSAVAKSINE TIL PERSONER MED ASTMA

Cates og medarbeidere inkluderte 15 studier med astmapasienter i sin systematiske oversikt. Syv av disse studiene sammenlignet vaksiner som er tilgjengelige i Norge med placebo (29). Fire av disse studiene var designet med fokus på mulige uønskede hendelser som forverring av astmasymptomer i forbindelse med vaksinasjonen, og hadde en begrenset oppfølgingstid på 14 dager. Kun tre av studiene hadde fokus på helseeffekten av influensavaksinering med en oppfølgingstid utover to uker. To av studiene var utført i Nederland og en i Finland.

Den største studien fra Nederland inkluderte to influensasesonger, vinteren 1999-2000 og vinteren 2000-2001. Denne studien inkluderte 696 barn i alderen 6 til 18 år, med astma. Den andre nederlandske studien var del av en større studie med 1838 eldre personer der resultatene for dem som hadde astma ble trukket ut og presentert separat. Vi var usikre på hvilket år denne studien ble utført, men studien inkluderte 25 personer over 60 år med astma. Den tredje studien var fra Finland og omfattet 328 voksne personer (17 til 73 år) med astma. Denne studien ble utført i en sesong med lav influensaaktivitet, og kun en person med laboratoriebekreftet influensa ble rapportert i løpet av de fem månedene studien pågikk.

Kvaliteten på dokumentasjonen om effekten av influensavaksine til personer med astma

Dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurdering av influensavaksine til personer med astma er av middels til svært lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at dokumentasjonsgrunnlaget bestod av små studier som alle har få hendelser av de fleste utfallsmålene. Dette gir usikkerhet i effektestimaterne. Resultater og kvalitetsvurderinger er oppsummert i tabell 7.

Tabell 7. Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunlaget for helseeffekt av influensavaksinering av personer med astma.

Influensavaksine til personer med astma						
Pasientpopulasjon: Personer med astma						
Studiene var utført i: Nederland og Finland						
Intervensjon: Influensavaksine						
Endepunkter	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Uten influensavaksine	Med influensavaksine				
Totaldødelighet	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av studiene rapporterte dette endepunktet
Influensaforårsaket komplikasjoner	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av studiene rapporterte dette endepunktet
Sykehusinnleggelser	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av studiene rapporterte dette endepunktet
Influensa, laboratoriebekreftet	1 per 100	0 per 100 (0 til 4)	RR 0.31 (0.01 til 7.46)	353 (2)	⊕○○○ Svært lav ^{1,2}	
Influensalignende sykdom	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av studiene rapporterte dette endepunktet
Influensa relaterte astmaforverring (oppfølging: mean 2 sesonger)	5 per 100	6 per 100 (3 til 11)	RR 1.18 (0.63 til 2.22)	696 (1)	⊕⊕○○ Lav ³	
Forverring av astma (oppfølging: mean 14 dager)	64 per 100	65 per 100 (55 til 77)	RR 1.01 (0.86 til 1.2)	4412 (2)	⊕⊕⊕○ Middels ⁴	

¹ Stort frafall i relasjon til antall hendelser

² Kun to studier med få hendelser

³ Kun en studie, få hendelser og bredt konfidensintervall

⁴ Cross over studie og ingen "wash out" periode. Oppfølging for kun 14 dager

Hva sier dokumentasjonen?

Influensavaksinering av personer med astma sammenlignet med ingen influensavaksine:

- Det mangler dokumentasjon om influensavaksine av personer med astma påvirker totaldødelighet, influensaforårsaket komplikasjoner, antall sykehusinnleggelser eller influensalignende sykdom.
- Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om influensavaksine av personer med astma påvirker antall influensatilfeller (laboratoriebekreftet).
- Det er mulig at influensavaksine ikke påvirker hvor mange personer som får influensarelaterte astmaforverring.
- De første 14 dagene etter vaksinering var det omtrent like mange personer som fikk astmaforverring enten de fikk influensavaksine eller ikke

INFLUENSAVAKSINE TIL PERSONER MED BRONKIEKTASIER

Chang og medarbeidere fant ingen studier som oppfylte inklusjonskriteriene i deres systematiske oversikt om helseeffekten av influensavaksine til personer med bronkiektasier (30).

- Det mangler dokumentasjon om mulig effekt av influensavaksine til personer med bronkiektasier.

INFLUENSAVAKSINE TIL PERSONER MED CYSTISK FIBROSE

Dharmaraj og medarbeidere fant ingen studier som oppfylte inklusjonskriteriene i deres systematiske oversikt om helseeffekten av influensavaksine til personer med cystisk fibrose (31).

- Det mangler dokumentasjon om mulig effekt av influensavaksine til personer med cystisk fibrose.

INFLUENSAVAKSINE TIL PERSONER MED DIABETES

Vi fant ingen systematiske oversikter eller studier som hadde vurdert helseeffekten av influensavaksine til personer med diabetes.

- Det mangler dokumentasjon om mulig effekt av influensavaksine til personer med diabetes.

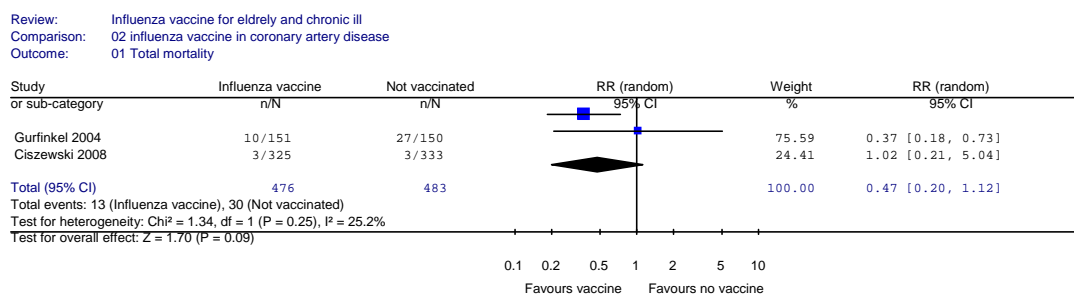
INFLUENSAVAKSINE TIL PERSONER MED KRONISKE HJERTE- OG KARSYKDOMMER

Vi fant en systematisk oversikt som vurderte helseeffekten av influensavaksine til personer med kroniske hjerte- og karsykdommer (32), men denne oversikten rapporterte ingen av våre endepunkter og inngår derfor ikke i vår rapport. Oversikten hadde inkludert to randomiserte kontrollerte studier (13) og (33). Den ene studien fant vi i søket vårt, men den andre var enda ikke publisert da vi gjorde vårt søk. Ciszewski og medarbeidere (33) var inkludert i Keller 2008 (32) før publisasjon. Begge disse studiene hadde rapportert totaldødelighet og influensalignende sykdom. Den ene hadde også sett på mindre alvorlige hendelser (33). Vi sammenstilte resultatene for de av våre endepunkter som var rapportert i disse studiene. Den ene studien var utført i Argentina mellom mai og september 2001. Den inkluderte 301 pasienter over 21 år som hadde hatt en anginaepisode som hadde vart i mer enn 20 min. Denne episoden måtte ha funnet sted mindre enn 72 timer før inklusjon (13). Den andre studien var utført i Polen fra oktober 2004 til februar 2005. Den inkluderte 658 pa-

sienter mellom 30 og 80 år som hadde bekreftet hjerte- karsykdom (33). Begge studiene fulgte opp pasientene i ett år.

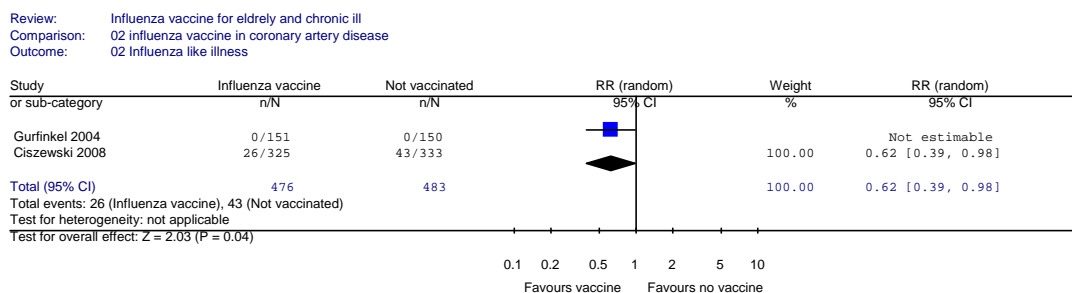
Resultater fra primærstudiene om effekten av influensavaksine til personer med kronisk hjerte- og karsykdom

Det var lav totaldødelig i begge studiene, og så få hendelser at det var usikkert om influensavaksine påvirket totaldødeligheten. Samlet rapporteres en kombinert RR 0.47 (95 % CI 0.20 til 1.12), figur 02.01:



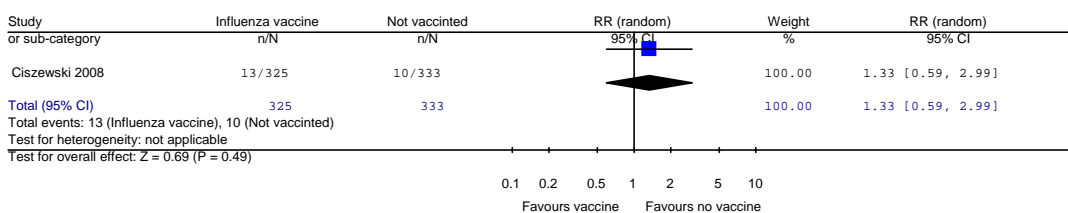
Ingen av studiene rapporterte lungebetennelse, sykehusinnleggelser eller laboratoriebekreftet influensa.

Det var relativt få personer som fikk influensalignende sykdom i begge studiene, men kombinert ble det rapportert at influensavaksine førte til en reduksjon av antall pasienter som fikk influensalignende sykdom RR 0.62 (95 % CI 0.39 til 0.98), figur 02.02:



Ingen av studiene rapporterte alvorlige uønskede hendelser, men Ciszewski 2008 rapporterte mindre alvorlige hendelser. Samlet resultat var RR 1.33 (95 % CI 0.59 til 2.99), figur 02.03:

Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 02 influenza vaccine in coronary artery disease
 Outcome: 03 Minor adverse events



Kvaliteten på dokumentasjonen om effekten av influensavaksine til personer med kronisk hjerte- og karsykdom

Dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurdering av influensavaksine til personer med hjerte- og karsykdom var av lav kvalitet. Begge studiene var randomiserte kontrollerte studier med høy studiekvalitet (Vedlegg 9), men studiene var små med få hendelser. Når dokumentasjonsgrunnlaget består av få og små studier med få hendelser er det vanskelig å tolke resultatene. Resultatene og kvalitetsvurderingene er oppsummert i tabell 8.

Tabell 8. Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for helseeffekt av influensavaksine til personer med kronisk hjerte- og karsykdom.

Influensavaksine til personer med kronisk hjerte- og karsykdom

Pasientpopulasjon: Personer med kronisk hjerte- og karsykdom

Studiene ble utført på: Sykehus i Argentina and Polen

Intervensjon: Influensavaksine

Endepunkter	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Uten influensavaksine	Med influensavaksine				
Totaldødelighet (oppfølging: mean 12 måneder)	6 per 100	3 per 100 (1 til 7)	RR 0.47 (0.2 til 1.12)	959 (2)	⊕⊕⊕⊕ Lav ¹	
Lungebetennelse	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av studiene rapporterte dette endepunktet
Sykehusinnleggelse	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av studiene rapporterte dette endepunktet
Influensa, laboratoriebekreftet	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av studiene rapporterte dette endepunktet
Influensalignede sykdom (oppfølging: mean 12 måneder)	9 per 100	6 per 100 (3 til 9)	RR 0.62 (0.39 til 0.98)	959 (2)	⊕⊕⊕⊕ Lav ¹	
Mindre alvorlige hendelser (oppfølging: mean 12 måneder)	3 per 100	4 per 100 (2 til 9)	RR 1.33 (0.59 til 2.99)	658 (1)	⊕⊕⊕⊕ Lav ²	Ingen av studiene rapporterte alvorlige hendelser

¹ Kun to små studier og få hendelser

² Kun en liten studie og få hendelser

Hva sier dokumentasjonen?

Influensavaksinering av personer med kronisk hjerte- og karsykdom sammenlignet med ingen influensavaksine:

- Det er mulig at influensavaksinering av personer med kronisk hjerte- og karsykdom ikke påvirker risiko for totaldødeligheten.
- Influensavaksinering av personer med kronisk hjerte- og karsykdommer vil muligens redusere risikoen for influensalignende sykdom.
- Influensavaksinering av personer med kronisk hjerte- og karsykdom påvirket muligens ikke antall vaksinerreaksjoner sammenlignet med placebovaksine.
- Det mangler dokumentasjon om mulig effekt på lungebetennelse, antall sykehusinnleggelseser, antall laboratoriebekreftet influensatilfeller og antall alvorlige uønskede hendelser.

INFLUENSAVAKSINE TIL PERSONER MED HIV-INFESKJON

Vi fant to systematiske oversikter som hadde vurdert helseeffekten av influensavaksine til personer med HIV- infeksjon (34), (35), men begge var av moderat kvalitet og inngår derfor ikke i vår rapport. Begge oversiktene hadde funnet den samme randomiserte kontrollerte studien som vi fant gjennom vårt litteratursøk (11). Denne studien ble utført ved et militært sykehus i USA vinteren 1995. Studien inkluderte 102 pasienter med en gjennomsnittsalder på 32-34 år. To personer i vaksinegruppen og tre personer i placebogruppen utviklet AIDS. Pasientene ble fulgt i tre måneder.

Kvaliteten på dokumentasjonen om effekten av influensavaksine til personer med HIV- infeksjon

Dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurdering av influensavaksine til personer med HIV- infeksjon var av lav til svært lav kvalitet. Den lave kvaliteten skyldes at dokumentasjonsgrunnlaget bestod av kun en liten studie, og at det var få hendelser for flere av utfallsmålene. Resultatene og kvalitetsvurderinger er oppsummert i tabell 9.

Tabell 9. Oppsummeringstabell av dokumentasjonsgrunnlaget for helseeffekt av influensavaksine til personer med HIV- infeksjon.

Influensavaksine til personer med HIV- infeksjon

Pasientpopulasjon: Personer med HIV- infeksjon

Studien er utført i: Militærsykehus i USA

Intervensjon: Influensavaksine

Endepunkter	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relativ effekt (95% CI)	Antall deltagere (studier)	Kvaliteten på dokumentasjonen (GRADE)	Kommentarer
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Uten influensavaksine	Med influensavaksine				
Totaldødeligheten	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Studien målte ikke dette endepunktet
Lungebetennelse (oppfølging: gjennomsnitt 3	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar	Ingen av deltagerne fikk lungebe-

måneder)					tennelse
Sykehusinnleggelse (oppfølging: gjennomsnitt 3 måneder)	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar Ingen av deltagerne ble innlagt på sykehus
Influenza, laboratoriebekreftet (oppfølging: gjennomsnitt 3 måneder)	28 per 100	2 per 100 (0 til 13)	RR 0.07	102 (0.01 til (1) 0.48)	⊕○○○ Svært lav ^{1,2}
Influenzalignende sykdom (oppfølging: gjennomsnitt 3 måneder)	49 per 100	29 per 100 (18 to 48)	RR 0.59	102 (0.36 to (1) 0.99)	⊕⊕○○ low ²
Uønskede hendelser	Se kommentar	Se kommentar	-	-	Se kommentar Studiene målte ikke dette endepunktet

¹ Kun 20 av de 39 pasientene som rapporterte luftveissymptomer returnerte og ga prøve til virusdyrking
² Kun en liten studie og ingen eller få hendelser

Hva sier dokumentasjonen?

Influensavaksinering av personer med HIV- infeksjon sammenlignet med ingen influensavaksine:

- Det mangler dokumentasjon om mulig effekt på dødelighet og uønskede hendelser av influensavaksine av personer med HIV- infeksjon
- Kvaliteten på tilgjengelig forskning er for lav til å avgjøre om influensavaksine av personer med HIV- infeksjon påvirker lungebetennelse, antall sykehusinnleggelser eller antall laboratoriebekreftet influensatilfeller
- Influensavaksinering av personer med HIV- infeksjon minker muligens risikoen for influensalignende sykdom

INFLUENSAVAKSINE TIL PERSONER MED MULTIPPEL SKLEROSE

Vi fant en randomisert kontrollert studie som vurderte helseeffekten av influensavaksine til personer med multippel sklerose. Miller og medarbeidere (10) utførte en multisenter (fem sentre) studie i Amerika høsten 1993, der 104 personer med multippel sklerose ble randomisert til å få influensavaksine eller placebovaksine. Studien hadde rapportert influensalignende sykdom og forverring av symptomer. Studien fulgte opp pasientene i seks måneder.

Resultater fra primærstudien om effekten av influensavaksine til personer med multippel sklerose

Det var relativt få som fikk influensalignende sykdom, sju av de 49 som fikk influensavaksine sammenlignet med tre av de 54 som fikk placebo (RR 2.57 (95 % CI 0.70 til 9.40)).

I de seks månedene med oppfølging var det elleve av de 49 som fikk influensavaksine opplevde forverring av symptomer sammenlignet med seks av de 54 som fikk placebo (RR 2.02 (95 % CI 0.81 til 5.05)).

Kvaliteten på dokumentasjonen om effekten av influensavaksine til personer med multippel sklerose

Dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurdering av influensavaksine til personer med multippel sklerose var av svært lav kvalitet. Denne lave kvaliteten skyldtes at det var usikkerhet om det var skjult fordeling til gruppene, og at det kun var én liten studie med få hendelser som resulterte i store konfidensintervall.

Hva sier dokumentasjonen?

Influensavaksinering av personer med multippel sklerose sammenlignet med ingen influensavaksine:

- Det mangler dokumentasjon om mulig effekt på dødelighet, lungebetennelse, sykehusinnleggelse, influensa (laboratiebekreftet), og uønskede hendelser
- Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til å avgjøre om influensavaksine av personer med multippel sklerose påvirker antall som får influensalignende sykdom

INFLUENSAVAKSINE TIL PERSONER MED LEVERCIRRHOSE

Vi fant en randomisert kontrollert studie som vurderte helseeffekten av influensavaksine til personer med levercirrhose. Song og medarbeidere (9) utførte en studie i Korea fra oktober 2004 til mai 2005. 311 personer med levercirrhose ble randomisert til å få influensavaksine eller ikke. Studien rapporterte influensalignende sykdom og komplikasjoner. Studien søkte å rapportere laboratiebekreftet influensa, men de testet kun cirka halvparten av tilfellene, så vi har valgt å ikke inkludere dette endepunktet. Studien fulgte opp pasientene i seks måneder.

Resultater fra primærstudien om effekten av influensavaksine til personer med levercirrhose

Det var relativt få som fikk influensalignende sykdom, 25 av de 198 som fikk influensavaksine sammenlignet med 21 av de 113 som ikke fikk vaksine (RR 0.68 (95 % CI 0.40 til 1.16)).

I de seks månedene med oppfølging var det ingen av de 198 som fikk influensavaksine som fikk lungebetennelse sammenlignet med en av de 113 som ikke fikk vaksine.

Kvaliteten på dokumentasjonen om effekten av influensavaksine til personer med levercirrhose

Dokumentasjonsgrunnlaget for effektvurdering av influensavaksine til personer med levercirrhose var av svært lav kvalitet. Denne lave kvaliteten skyldtes at det var usikkerhet om det var skjult fordeling til gruppene, og at det var flere personer som ikke var fulgt opp enn det var hendelser. I tillegg var det kun én liten studie med få hendelser som resulterte i store konfidensintervall.

Hva sier dokumentasjonen?

Influensavaksinering av personer med levercirrhose sammenlignet med ingen influensavaksine:

- Det mangler dokumentasjon om mulig effekt på dødelighet, sykehusinnleggelser, influensa (laboratoriebekreftet), og uønskede hendelser
- Kvaliteten på tilgjengelig dokumentasjon er for lav til å avgjøre om influensavaksine av personer med levercirrhose påvirker antall som får influensalignende sykdom eller lungebetennelse

Økonomiske vurderinger

Postma og medarbeidere inkluderte 18 studier som hadde utført økonomiske vurderinger av å gi influensavaksine til eldre personer (27). I åtte av studiene ble det utført kostnad- nytte- analyse, i ni av studiene ble det utført kostnad-effekt-analyse og i én studie ble det utført QALY-analyse (cost- utility analysis). Effektstudiene som lå til grunn for analysene omfattet fire randomiserte kontrollerte studier fra Storbritannia, Thailand og USA (2). De seks kohortstudiene var fra Italia, Nederland, Taiwan og USA (3). De to kasus-kontroll studiene var fra Nederland og USA. De seks simuleringene var utført i Canada, Hong Kong, Nederland, New Zealand og USA (2).

De økonomiske vurderingene omfattet mange faktorer som ble lagt til grunn for analysene. Disse faktorene inkluderte for eksempel netto kostnader som følger av influensavaksinen (tiltaket), kostnader knyttet til komplikasjoner, sykehusinnleggelser og tid innleggelser varer. Ofte ble også indirekte kostnader som tap av arbeidstid inkludert, men det var ekskludert i denne oversikten. I tillegg vil en av de viktigste faktorene som går inn i en helseøkonomisk vurdering av et tiltak være helseeffekten av tiltaket. Hvor stor helseeffekt kan forventes av å gi influensavaksine til eldre personer, og hvilke uønskede hendelser eller ulemper som oppstår må også vurderes. De inkluderte studiene i denne oversikten av økonomiske vurderinger av influensavaksine til eldre har inkludert i analysene sine informasjon om helseeffekten av influensavaksine til eldre på dødelighet og sykehusinnleggelser.

Den forventede effekten på dødelighet som inngikk i de økonomiske vurderingene i disse studiene varierte fra 17 % til 91 % reduksjon i dødelighet etter influensavaksine til eldre personer.

Den forventede effekten på sykehusinnleggelser som inngikk i de økonomiske vurderingene i disse studiene varierte fra 14 % til 70 % reduksjon i sykehusinnleggelser etter influensavaksine til eldre personer.

Postma og medarbeidere (27) presenterte hovedresultatene som nytte: kostnads ratio, der nytten ble målt i penger, som varierte fra 50 til 0.2. Den øvre verdien 50 kan tolkes som at man har en finansiell gevinst på 50 britiske pund for hvert pund man investerer i influensavaksinering av eldre personer, mens den nedre verdien på 0.2 kan tolkes som at man kun får 20 pence igjen for hvert pund, det vil si en femtedel av hva man investerte.

Dokumentasjonsgrunlaget for de økonomiske vurderingene var hovedsakelig basert på observasjonsstudier og simuleringer (14/18). Det var stor variasjon i effektestimatene som lå til grunn for analysene i de forskjellige studiene. I tillegg til at resultatene fra alle studiene var behandlet under ett, var det heterogenitet i resultatene fra de forskjellige studiene. Vi vurderte dokumentasjonsgrunlaget til å være av svært lav kvalitet.

Diskusjon

Dokumentasjonsgrunnlaget for å vurdere helseeffekten av influensavaksine til eldre bygger på studier som til sammen har inkludert over 2,5 millioner mennesker. Resultatene stammer fra seks randomiserte kontrollerte forsøk og 60 observasjonsstudier (hovedsakelig kohortstudier). Vi sammenlignet effekten av influensavaksine for to hovedgrupper: eldre som bor i institusjon og eldre som bor utenfor institusjon. For vurderingene av effekt benyttet vi oss av seks hovedendepunkter: totaldødelighet, lungebetennelse, sykehusinnleggelse, influensa (laboratoriebekreftet), influensalignende sykdom, og uønskede hendelser. Det var stor variasjon mellom studiene både med hensyn til hvor mange og hvilke av våre endepunkter som var rapportert. Til tross for mange studier og høyt antall deltagere er enkelte av endepunktene kun rapportert i én studie.

UTFORDRINGER VED DOKUMENTASJONGRUNNLAGET

Det meste av dokumentasjonen kom fra observasjonsstudier, 91 % av studiene og 97 % av studiepopulasjonen. Dette er studier der man hentet ut informasjon fra databaser og journaler eller spurte eldre personer, deres familie eller lege om hvordan det gikk med dem som fikk influensavaksine og hvordan det gikk med dem som ikke fikk influensavaksine.

Hovedutfordringen med observasjonsstudier i forhold til studier som har tilfeldig (randomisert) og skjult fordeling til vaksine eller ikke vaksine, er faren for systematiske forskjeller mellom dem som har mottatt intervensjon og dem som ikke har gjort det. Det kan være forskjeller mellom de personene som aktivt velger intervensjonen og de personer som velger bort eller ikke oppsøker intervensjonen. Muligens kan en slik forskjell mellom mennesker være mer markant når det gjelder helsefremmende/ forebyggende tiltak der det krever at folk selv tar initiativ til å få intervensjonen. Det er grunn til å anta at det finnes systematiske forskjeller mellom folk som selv tar initiativ til å få vaksine og de som ikke gjør det (for eksempel helsestatus, sosioøkonomisk status).

Det er blitt mer vanlig i nyere observasjonsstudier å justere for forskjeller mellom gruppene. Det vanligste er å justere for alder og kjønn. I tillegg kan det være viktig å justere for andre sykdommer som deltagerne kan ha (komorbiditet), sosioøkono-

miske faktorer, og eventuelt funksjonsevne (36, 37). Det er en begrensning at man bare kan justere for faktorer man allerede kjenner til.

For mange av de inkluderte observasjonsstudiene hersker usikkerhet rundt sammensetningen av sammenligningsgruppene. Er personene som er observert i intervensjonsgruppen og personene som er observert i kontrollgruppen sammenlignbare? I noen av observasjonsstudiene er det klare forskjeller mellom gruppene i faktorer som kan ha en viktig påvirkning på de utfallene vi måler, og i noen av studiene er slike faktorer ikke rapportert. Forskjeller mellom gruppene i alder, kjønn, andre sykdommer, og sosioøkonomisk status kan tenkes å ha en like stor effekt på dødelighet som influensa. Disse forhold kan dermed være med på enten å undervurdere, skjule, eller overvurdere den observerte effekten. Det er vanskelig å forutsi i hvilken retning slike skjevheter kan spille inn på effektestimater. Det er viktig å justere for disse gruppeforskjellene i analysene, også der de hver for seg ikke er store nok til å utgjøre signifikante forskjeller mellom gruppene. De fleste av de tilgjengelige observasjonsstudiene som har vurdert helseeffekten av influensavaksine til eldre har ikke utført justerte analyser. Dette er en viktig grunn til at vi har begrenset tillit til resultatene fra observasjonsstudiene.

Det kan være mulig å gjennomføre nye justerte analyser basert på rådataene fra noen av observasjonsstudiene. Dette kan være en mer fornuftig bruk av ressurser enn gjennomføring av nye observasjonsstudier.

En annen utfordring i dokumentasjonsgrunnlaget vi har funnet er at resultatene spriker mellom forskjellige observasjonsstudier. Dette kan skyldes at de systematiske forskjellene mellom gruppene varierte på tvers av studiene. Det kan også henge sammen med at oppfølgingstiden varierte. Resultatene var ikke bare påvirket av sesongvariasjon, men også forskjeller før, i og etter sesongen, og dette var ikke håndtert på samme måte i de forskjellige studiene.

I en observasjonsstudie kan ikke forskeren påvirke hvem som får intervensjonen (influensavaksinen) og hvem som ikke får den. Leger og helsepersonell generelt skal gjøre det de mener er best for pasienten. Behandlere kan ha ulike meninger om hvem som vil ha nytte av influensavaksinen, og dermed blir det også forskjeller med tanke på hvem som blir minnet på eller anbefalt å ta intervensjonen.

Hvis det er slik at personer som er helsebevisste er de som er friskere og samtidig er de som i størst grad oppsøker forebyggende tiltak, som influensavaksinering, så vil det slå ut som en skjevhet som kan medføre en overvurdering av effekten av tiltaket. På den annen side, hvis det er slik at syke personer går oftere til lege og legen tror at det er de syke og svake som har mest nytte av influensavaksinen, vil det kunne slå ut som en skjevhet som medfører en undervurdering av effekten. Syke og svake personer er de som det med størst sannsynlighet går dårlig med, både fordi de tåler influensaen dårligere og fordi de er mer utsatt for andre påvirkninger på grunn av gene-

relt svekket helse. I helsesystemer som i USA kan vi også tenke at sosioøkonomiske forskjeller kan påvirke hvem som tar vaksinen og hvem som ikke gjør det. Disse forskjellene kan også påvirke de samme utfallene som vi er opptatt av i forhold til effekten av influensavaksinen.

Hensikten med å gi influensavaksine er ikke bare å forebygge influensasykdom, men kanskje først og fremst å forebygge sykkelighet og dødsfall som følge av influensasykdom. Både den mest vanlige og den mest alvorlige komplikasjonen av influensasykdom, henholdsvis lungebetennelse og dødsfall, er sjeldne hendelser i studier av influensavaksinering. Det er vanskelig å forske på og å måle effekten av intervensjoner på sjeldne hendelser fordi det trengs et minimum antall hendelser før man kan ha tillit til effektestimater. Der det er få hendelser er det større sjanse for at resultatene er basert på og påvirket av tilfeldigheter. Få tilfeller av lungebetennelse og dødsfall var særlig et problem med tanke på fortolkningen av de randomiserte kontrollerte forsøkene, der antall deltagere var langt færre enn i observasjonsstudiene.

Vaksiner er laget for å forhindre infeksjon og sykdom forårsaket av et spesifikt agens. Influensavaksinen vil ikke virke mot andre virus eller bakterier som kan føre til influensalignende sykdom. Vi kan ikke skille influensa fra andre infeksjonssykdommer utelukkende basert på kliniske symptomer: for å ha en sikker diagnose må man ha en laboratorieprøve. Dette innebærer at influensa kan være underdiagnostisert (at flere har sykdommen enn vi tror) eller overdiagnostisert (at for mange får diagnosen i forhold til hvor mange som faktisk har sykdommen). Dette er en utfordring, i og med at det sjeldent tas tester av årsaken til den influensalignende sykdommen (både i og utenfor studier) vil vi ofte ikke vite nøyaktig hva som forårsaket symptomene. En influensavaksine vil ikke redusere antall tilfeller av infeksjoner som ligner på influensa, selv om disse tilfellene kan være inkludert i studiene.

Forekomsten av influensa i disse studiene (5 % og 6 % utenfor institusjon, 6 % og 13 % i institusjon) som utgjør dokumentasjonsgrunnlaget er sammenlignbart med den generelle norske befolkningen der vi regner med at 5 til 10 % av befolkningen blir smittet.

HOVEDFUNNENE OG TOLKNING AV RESULTATENE

Eldre personer

Kvaliteten av dokumentasjonen for influensavaksine blant eldre personer var gjennomgående lav og svært lav, og resultatene var derfor beheftet med stor usikkerhet.

Vi fant ingen signifikant forskjell mellom eldre personer som fikk influensavaksine og de som ikke fikk influensavaksine med hensyn til antall eldre personer som fikk influensa (laboratoriebestemt). Både de randomiserte kontrollerte studiene og observasjonsstudiene av eldre som bodde i institusjon og observasjonsstudiene av eld-

re som bodde utenfor institusjon var av svært lav kvalitet. De randomiserte kontrollerte studiene av eldre som bodde utenfor institusjon var av lav kvalitet (2 473 personer) og rapporterte færre influensatilfeller blant dem som var vaksinert enn blant dem som ikke var det.

Resultatene som gjaldt influensalignende sykdom (lav kvalitet) og antall sykehusinnleggelses på grunn av influensa eller lungebetennelse (svært lav kvalitet) var samsvarende for eldre i og utenfor institusjon. Både de randomiserte kontrollerte studiene og observasjonsstudiene rapporterte at influensavaksinering medførte positive resultater for disse to endepunktene.

For totaldødeligheten og antall lungebetennelser var resultatene forskjellige avhengig om de eldre bodde i eller utenfor institusjon. Dokumentasjonen for eldre som bodde i institusjon var av svært lav kvalitet, men rapporterte fordel av influensavaksine. Dokumentasjonen for eldre utenfor institusjon var av lav kvalitet og resultatene viste ingen signifikant forskjell mellom de som hadde fått og de som ikke hadde fått vaksine når det gjaldt tilfeller av lungebetennelse. For totaldødelighet fant ikke de randomiserte kontrollerte studiene av lav kvalitet signifikant forskjell, mens summen av observasjonsstudiene av svært lav kvalitet rapporterte fordel av influensavaksine. Det var for få hendelser i de små randomiserte kontrollerte studiene (1 334 personer) til å kunne fange mulige forskjeller i totaldødelighet mellom vaksinerte og uvaksinerte. Det var mange personer som deltok i observasjonsstudiene (1 394 815 eldre), men det var usikkerhet om de som fikk influensavaksine var sammenlignbare med de som ikke fikk vaksine. I tillegg var det stor heterogenitet mellom studiene.

Ut fra disse meget usikre resultatene kan vi notere en forskjell mellom eldre i og utenfor institusjon for to av de seks utfallene: lungebetennelse og totaldødelighet. Dersom denne forskjellen er reell støtter det teorien om flokkimmunitet da det gir større effekt på totaldødelighet og antall lungebetennelser hos eldre som bor i institusjon. Det kan virke underlig at influensavaksine ikke så ut til å påvirke antallet som fikk laboratoriebekreftet influensa, men samtidig påvirket komplikasjonene av influensa (lungebetennelse og totaldødelighet). Dette kan muligens forklares ved at de som fikk influensavaksine og likevel fikk influensa ble lettere rammet av sykdommen.

For to av endepunktene hos eldre som bodde utenfor institusjon var det forskjell i konklusjon mellom randomiserte kontrollerte studier og observasjonsstudier. For begge endepunktene var de randomiserte kontrollerte studiene av lav kvalitet og observasjonsstudiene av svært lav kvalitet. Observasjonsstudiene rapporterte en reduksjon i totaldødelighet mens de randomiserte kontrollerte studiene ikke viste signifikante funn. For endepunktet laboratoriebekreftet influensa rapporterte de randomiserte kontrollerte studiene en reduksjon mens observasjonsstudiene ikke viste signifikante funn.

Denne rapporten i relasjon til den systematiske oversikten av Rivetti og medarbeidere (6)

Vi har basert oss på det tidligere arbeidet til Rivetti og medarbeidere, men har i denne rapporten oppdatert litteratursøket og inkludert nye studier i meta-analysene. I forhold til hva som var inkludert i den tidligere systematiske oversikten (6) har vår rapport i tillegg én randomisert kontrollert studie og 11 observasjonsstudier. Hva har disse nye studiene tilført?

For eldre personer som bodde i institusjon var det kun en ny studie, og denne studien hadde justerte analyser slik at vi ikke kunne inkludere den i meta-analysen vår. Den nye observasjonsstudien (16) rapporterte en ikke-signifikant effekt av influensavaksine på antall lungebetennelser, sykehusinnleggelser og influensalignende sykdom. De tidligere inkluderte observasjonsstudiene rapporterte positive effekter for disse endepunktene, men basert på dokumentasjon av svært lav kvalitet. Selv om Leung 2007 (16) var en rimelig stor studie av 3177 personer vet vi ikke hvor mange hendelser som ble rapportert. Dermed kan vi heller ikke vite hvor stor vekt vi bør legge på disse resultatene. Vi har derfor ikke endret konklusjonene.

For eldre personer som bodde utenfor institusjon ble det inkludert 11 nye studier. Da vi inkluderte disse nye studiene ble resultatene til et av endepunktene endret: Effekten av influensavaksine på antall som fikk influensalignende sykdom var ikke signifikant i den opprinnelige oversikten (RR 1.05 (0.58 til 1.89)), (6)), men ble nå signifikant til fordel for vaksinering (RR 0.64 (0.44 til 0.94)). De nyere studiene som hadde justerte analyser og som hadde vurdert effekten av influensavaksine til eldre som bodde utenfor institusjon hadde konklusjoner som samsvarte med det nye estimatet. Dokumentasjonen var fremdeles av svært lav kvalitet.

Effekt av influensavaksine til eldre sammenlignet med effekt blant friske voksne

Influensavaksine er innført som et helsefremmende tiltak i store deler av verden og gis til eldre mennesker og til barn og voksne med kroniske sykdommer dels på grunnlag av gode resultater av influensavaksinering i andre populasjoner. Demicheli og medarbeidere har laget en systematisk oversikt om effekten av influensavaksine til voksne, friske mennesker (5), som er referansen det ofte vises til. Demicheli og medarbeidere fant signifikant effekt av influensavaksine til friske voksne personer med tanke på å forebygge tilfeller av influensa (RR 0.35 (0.25 til 0.49), 15 RCTer med 17 530 personer) og tilfeller av influensalignende sykdom (RR 0.77 (0.68 til 0.87), 20 RCTer med 13 125 personer). Demicheli og medarbeidere fant ikke signifikant effekt av influensavaksine til friske voksne personer for forebygging av lungebetennelse (RR 0.80 (0.13 til 4.93), 2 RCTer med 2 953 personer) eller sykehusinnleggelser (RR 0.89 (0.65 til 1.20), 5 RCTer med 14 877 personer). De fant ikke studier av influensavaksine til friske voksne personer hvor totaldødelighet ble rapportert. Funnene til Demicheli (5) stemmer godt med teorien om at friske voksne tåler godt å

rammes av influensa, slik at selv med store effekter på antall tilfeller av influensa er det lite å hente når det gjelder forebygging av lungebetennelse og andre komplikasjoner, sykehusinnleggelse eller totaldødelighet.

For eldre mennesker er influensa betydelig mer alvorlig og komplikasjoner betraktelig mer vanlig. Vi hadde derfor ventet å finne enda større gevinster ved vaksinerings blant eldre. Igjen vil vi understreke at dokumentasjonen her er av lav og svært lav kvalitet.

Kronisk syke personer

Dokumentasjonsgrunnlaget for å vurdere helseeffekten av influensavaksine til barn og voksne med kroniske sykdommer var begrenset i mengde og gjennomgående av lav og svært lav kvalitet. Kanskje fordi det var så få personer involvert i forsøkene var resultatene i hovedsak ikke signifikante. Studiene av influensavaksine til kronisk syke personer omfattet kronisk obstruktiv lungesykdom (180 personer), astma (353 personer), kronisk hjerte- og karsykdom (959 personer), HIV- infeksjon (102 personer), levercirrhose (311 personer) og multippel sklerose (104 personer).

Økonomiske vurderinger av influensavaksine til eldre

Dokumentasjonsgrunnlaget for de økonomiske vurderingene var av svært lav kvalitet. Postma og medarbeidere (27) konkluderte med at influensavaksine er et kostnadseffektivt tiltak for å forebygge influensaforårsakete komplikasjoner, dødelighet og økonomiske konsekvenser. De baserte sine analyser på at reduksjon i dødelighet ved influensavaksinering er på mellom 14 % og 91 % reduksjon i dødelighet. Vår rapport konkluderer med at influensavaksine muligens ikke påvirker totaldødelighet hos eldre mennesker som bor utenfor institusjon, og at kvaliteten på dokumentasjonen er for lav til å avgjøre om det har noen effekt på totaldødeligheten hos eldre personer som bor i institusjon.

STYRKER OG SVAKHETER VED OVERSIKTER OVER OVERSIKTER

En oversikt over oversikter er best egnet som metode for kunnskapsoppsummering når det eksisterer én eller flere tilgjengelige oppdaterte systematiske oversikter som kan besvare spørsmålene som stilles. Når så er tilfelle vil man raskt kunne finne gode svar. En annen fordel med denne måten å få oversikt over litteraturen på er at man på relativt kort tid får et overblikk over mengden med dokumentasjon som er tilgjengelig om et tema.

Det kan også være nyttig å avdekke at det *ikke* finnes oppsummert dokumentasjon som svarer på spørsmålene som stilles, om så er tilfelle.

En potensielt viktig ulempe ved både oversikter over oversikter og systematiske oversikter generelt, er at de raskt kan bli foreldet. På områder der det pågår intensiv forskning og utviklingsaktivitet er muligheten stor for at ny viten kan endre konklusjoner som bygger på eldre forskningsresultater. Vi har i denne rapporten forsøkt å redusere dette problemet ved å utføre oppdaterte litteratursøk.

En viktig ulempe ved oversikter over oversikter er "avstanden" som lett kan oppstå mellom originalstudiene via oversiktene og til rapporten. Når vi baserer oss på systematiske oversikter går vi ikke til originalartiklene og innhenter informasjon, men vi baserer oss på informasjon som blir presentert i oversiktene. På den måten blir vi avhengige av at oversiktsforfatterne har hentet ut all relevant informasjon på en fornuftig måte. Det er økt mulighet for rapporteringsfeil og at en studie blir feilaktig nedvurdert fordi det da blir usikkert om for eksempel randomiseringen var generert helt tilfeldig, om tildelingen til gruppene faktisk var skjult, hvem som eventuelt var blindet til tiltaket og så videre. Det er ikke nødvendigvis slik at det som ikke er rapportert ikke er gjort. Denne usikkerheten om randomisering, skjult fordeling, blinding var tilstede ved flere av de inkluderte randomiserte kontrollerte studiene som dannet dokumentasjonsgrunnlaget i vår rapport. Men de samme inkluderte randomiserte kontrollerte studiene var små med tanke på hvor sjeldne hovedendepunktene er. Selv når de ble samlet i meta-analyse var det så få hendelser at effektestimaterne ble svært upresise. Dette gir i seg selv lav kvalitet på dokumentasjonen. Derfor tror vi at rapporteringsusikkerheten hadde liten eller ingen effekt på våre konklusjoner.

HVA BETYR DET AT DOKUMENTASJONEN ER VURDERT Å VÆRE AV LAV OG SVÆRT LAV KVALITET?

Når dokumentasjonen om effekten av en intervensjon er vurdert til å være av lav eller svært lav kvalitet betyr det at vi er usikre på hva effekten av intervensjonen virkelig er. Dette betyr ikke at vi kan konkludere at en intervensjon ikke virker. Studiene har vært for små eller for dårlige til å overbevise oss om hvorvidt en effekt er, eller ikke er, tilstede. Vi kan altså ikke si med sikkerhet hva effekten av influensavaksine til eldre og kroniske syke er.

Hvordan skal vi forholde oss til slike usikre resultater? Det forekommer ofte at vi er usikre på effekten av et tiltak, men at vi likevel må ta en avgjørelse. Årlig vaksinerings mot influensa har blitt anbefalt til de eldre og kronisk syke i flere år her til lands. Anbefalingen er underbygget av studier som har vist reduksjon i antall tilfeller av influensa og influensalignende sykdom blant friske voksne (5). Det er ikke urimelig å forvente en lignende effekt av influensavaksinerings også blant eldre og syke. Denne argumentasjonen svekkes ikke av at vi har vist at vi mangler direkte dokumentasjon om effekt av influensavaksine hos eldre og kronisk syke. Dessuten er det verdt å understreke at dokumentasjonen ikke har vist at influensavaksinerings har skadevirkninger.

Konklusjon

Det er fremdeles for lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon til å avgjøre helseeffekten av influensavaksine til eldre og kronisk syke personer.

For eldre som bor utenfor institusjon reduserer muligens influensavaksine risikoen for influensa og influensalignende sykdom. Influensavaksinering påvirker muligens ikke risiko for lungebetennelse eller totaldødelighet.

For eldre som bor i institusjon kan det se ut til at influensavaksine muligens reduserer risiko for influensalignende sykdom. Dokumentasjonen om de andre endepunktene er svært usikre.

For personer med kronisk hjerte- og karsykdom reduserer muligens influensavaksine risikoen for influensalignende sykdom, men det er ikke holdepunkter for at vaksinering har en effekt på totaldødeligheten. For personer med de andre kroniske sykdommene som vi har evaluert er dokumentasjonen om helseeffekten av influensavaksine stort sett manglende eller av for lav kvalitet til at det kan trekkes konklusjoner.

Kunnskapsgrunnlaget for å si noe om effekten av influensavaksine til eldre og kronisk syke personer er mangelfullt.

BEHOV FOR VIDERE FORSKNING

Dokumentasjonsgrunnlaget for influensavaksine til eldre personer, både de som bor i institusjon og de som bor utenfor, og personer med kronisk sykdom er av lav og svært lav kvalitet.

Problemstillingen vi har vurdert dreier seg om effekten av et tiltak. Det optimale studiedesign for å avklare spørsmål om effekt av vaksiner vil være et randomisert kontrollert forsøk. For tiltak som allerede er innført i stor skala eller der det er stor tiltro til intervensjonen i populasjonen, kan det bli vurdert som uetisk å randomisere personer til å ikke få tiltaket. Influensavaksine til eldre og til syke personer er et eksempel på dette. Vi tror det er liten sannsynlighet for at det i nær fremtid blir utført nye randomiserte kontrollerte studier for å vurdere helseeffekten av influensavaksiner som allerede er godkjent. Det kan derimot være en ide å gå tilbake til de allerede utførte observasjonsstudiene og utføre grundigere justerte analyser. Det bør da justeres for en rekke viktige forskjeller mellom dem som fikk og dem som ikke fikk influensavaksine, som alder, kjønn, andre sykdommer og sosioøkonomiske faktorer.

Eventuelle nye observasjonsstudier bør strekke seg over flere influensasesonger og utføre justerte analyser.

Referanser

- (1) Bergsaker M.A.R, Hungnes O, Iversen B. Influensavaksinering - hvorfor, for hvem og med hvilken vaksine? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 21:2814-2817.
- (2) Jefferson T. Influenza vaccination: policy versus evidence. BMJ 2006; 333(7574):912-915.
- (3) Russell CA, Jones TC, Barr IG, Cox NJ, Garten RJ, Gregory V et al. The global circulation of seasonal influenza A (H3N2) viruses. Science 2008; 320(5874):340-346.
- (4) Nøkleby H, Bergsaker M.A.R. Uønskede hendelser etter vaksinering. Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 19:2541-2544.
- (5) Demicheli V, Di Pietrantonj C, Jefferson T, Rivetti A, Rivetti D. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. Cochrane Database Syst Rev 2007;(2):CD001269.
- (6) Rivetti D, Jefferson T, Thomas R, Rudin M, Rivetti A, Di Pietrantonj C et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews 2006; Issue 3.
- (7) Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ 2008; 336(7651):995-998.
- (8) Praditsuwan R, Assantachai P, Wasi C, Puthavatana P, Kositanont U. The efficacy and effectiveness of influenza vaccination among Thai elderly persons living in the community. J Med Assoc Thai 2008; 88(2):256-264.
- (9) Song JY, Cheong HJ, Ha SH, Hwang IS, Kee SY, Jeong HW et al. Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis. J Clin Virol 2007; 39(3):159-163.
- (10) Miller AE, Morgante LA, Buchwald LY, Nutile SM, Coyle PK, Krupp LB et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis. [see comment]. Neurology 1997; 48(2):312-314.
- (11) Tasker SA, Treanor JJ, Paxton WB, Wallace MR. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 1999; 131(6):430-433.
- (12) Gurfinkel EP, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous

- coronary interventions: the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study. *Circulation* 2002; 105(18):2143-2147.
- (13) Gurfinkel EP, Leon dlF, Mendiz O, Mautner B. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVACS) Study. *Eur Heart J* 2004; 25(1):25-31.
- (14) Hara M, Sakamoto T, Tanaka K. Effectiveness of influenza vaccination in preventing influenza-like illness among community-dwelling elderly: population-based cohort study in Japan. *Vaccine* 2006; 24(27-28):5546-5551.
- (15) Jackson LA, Jackson ML, Nelson JC, Neuzil KM, Weiss NS. Evidence of bias in estimates of influenza vaccine effectiveness in seniors. [see comment]. *Int J Epidemiol* 2006; 35(2):337-344.
- (16) Leung JCK. Effectiveness of influenza vaccination among elderly home residents in Hong Kong: A retrospective cohort study. *Hong Kong Practitioner* 2007;(4):123-133.
- (17) Nichol KL, Nordin JD, Nelson DB, Mullooly JP, Hak E. Effectiveness of influenza vaccine in the community-dwelling elderly. [see comment]. *N Engl J Med* 2007; 357(14):1373-1381.
- (18) Ozasa K, Kawahito Y, Doi T, Watanabe Y, Washio M, Mori M et al. Retrospective assessment of influenza vaccine effectiveness among the non-institutionalized elderly population in Japan. *Vaccine* 2006; 24(14):2537-2543.
- (19) Ortqvist A, Granath F, Askling J, Hedlund J. Influenza vaccination and mortality: prospective cohort study of the elderly in a large geographical area. [see comment]. *Eur Respir J* 2007; 30(3):414-422.
- (20) Plasai V, Lertmaharit S, Viputsiri OA, Pongpanich S, Panichpathompong U, Tarnmanee Wongse V et al. Influenza vaccination among the elderly in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006; 37 Suppl 3:140-144.
- (21) Tsai Y-W, Huang W-F, Wen Y-W, Chen P-F. The relationship between influenza vaccination and outpatient visits for upper respiratory infection by the elderly in Taiwan. *Value Health* 2007;(2):117-127.
- (22) Vila-Corcoles A, Rodriguez T, de Diego C, Ochoa O, Valdivieso A, Sal-sench E et al. Effect of influenza vaccine status on winter mortality in Spanish community-dwelling elderly people during 2002-2005 influenza periods. *Vaccine* 2007; 25(37-38):6699-6707.
- (23) Voordouw BC, Sturkenboom MC, Dieleman JP, Stijnen T, van der LJ, Stricker BH. Annual influenza vaccination in community-dwelling elderly individuals and the risk of lower respiratory tract infections or pneumonia. *Arch Intern Med* 2006; 166(18):1980-1985.
- (24) Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Varea AB, Chavarri GS, Rodrigo JA, Hoyos SP et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007; 25(42):7313-7321.
- (25) Skowronski DM, Masaro C, Kwindt TL, Mak A, Petric M, Li Y et al. Estimating vaccine effectiveness against laboratory-confirmed influenza us-

ing a sentinel physician network: results from the 2005-2006 season of dual A and B vaccine mismatch in Canada. *Vaccine* 2007; 25(15):2842-2851.

- (26) Maciosek M, V, Solberg L, I, Coffield AB, Edwards NM, Goodman MJ. Influenza Vaccination. Health impact and cost effectiveness among adults aged 50 to 64 and 65 and older. *American Journal of Preventive Medicine* 2006; 31(1):72-79.
- (27) Postma MJ, Baltussen RP, Palache AM, Wilschut JC. Further evidence for favorable cost-effectiveness of elderly influenza vaccination. *Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2006; 6(2):215-227.
- (28) Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2006; Issue 1.
- (29) Cates CJ, Jefferson TO, Bara AI, Rowe BH. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2008; Issue 4.
- (30) Chang CC, Morris PS, Chang AB. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2007; Issue 3.
- (31) Dharmaraj P, Tan A, Smyth R. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews: Reviews* 2000; Issue 1.
- (32) Keller T, Weeda VB, van Dongen CJ, Levi M. Influenza vaccines for preventing coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(3):CD005050.
- (33) Ciszewski A, Bilinska ZT, Brydak LB, Kepka C, Kruk M, Romanowska M et al. Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008; 29(11):1350-1358.
- (34) Anema A, Mills E, Montaner J, Brownstein JS, Cooper C. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: A systematic review and meta-analysis. *HIV Medicine* 2008;(1):57-61.
- (35) Atashili J, Kalilani L, Adimora AA. Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infectious Diseases* 2006; 6:138.
- (36) Eurich DT, Marrie TJ, Johnstone J, Majumdar SR. Mortality reduction with influenza vaccine in patients with pneumonia outside "flu" season: pleiotropic benefits or residual confounding? *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(5):527-533.
- (37) Groenwold RH, Hoes AW, Nichol KL, Hak E. Quantifying the potential role of unmeasured confounders: the example of influenza vaccination. *Int J Epidemiol* 2008; 37(6):1422-1429.

Vedlegg 1 søkestrategier

Inflensavaksine - søkestrategi - Cochrane Library

- #1 MeSH descriptor Influenza, Human, this term only
- #2 MeSH descriptor Influenzavirus A explode all trees
- #3 MeSH descriptor Influenzavirus B explode all trees
- #4 (influenza* or flu or grippe):ti or (influenza* or flu or grippe):ab
- #5 MeSH descriptor Vaccines, this term only
- #6 MeSH descriptor Vaccines, Inactivated, this term only
- #7 MeSH descriptor Vaccines, Attenuated, this term only
- #8 MeSH descriptor Vaccines, Subunit explode all trees
- #9 MeSH descriptor Viral Vaccines, this term only
- #10 MeSH descriptor Immunization, this term only
- #11 MeSH descriptor Immunization Schedule, this term only
- #12 MeSH descriptor Immunotherapy, Active, this term only
- #13 MeSH descriptor Vaccination, this term only
- #14 MeSH descriptor Mass Immunization, this term only
- #15 (vaccin* or immuni* or immuno* or inocul* or innocul*):ti or (vaccin* or immuni* or immuno* or inocul* or innocul*):ab
- #16 MeSH descriptor Influenza, Human, this term only with qualifier: PC
- #17 MeSH descriptor Influenzavirus A explode all trees with qualifier: PC
- #18 MeSH descriptor Influenzavirus B explode all trees with qualifier: PC
- #19 MeSH descriptor Influenza Vaccines, this term only
- #20 MeSH descriptor Influenza, Human, this term only with qualifier: EC
- #21 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
- #22 (#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15)
- #23 (#21 AND #22)
- #24 (#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #23)

Influenzavaksine – søkestrategi – Center for Reviews and Dissemination (CRD)

- # 1 MeSH Influenza, Human
- # 2 MeSH Influenzavirus A EXPLODE 1 2
- # 3 MeSH Influenzavirus B EXPLODE 1 2
- # 4 influenza* OR flu OR grippe
- # 5 MeSH Vaccines
- # 6 MeSH Vaccines, Inactivated
- # 7 MeSH Vaccines, Attenuated
- # 8 MeSH Vaccines, Subunit EXPLODE 1
- # 9 MeSH Viral Vaccines
- # 10 MeSH Immunization
- # 11 MeSH Immunization Schedule
- # 12 MeSH Immunotherapy, Active
- # 13 MeSH Vaccination
- # 14 MeSH Mass Immunization
- # 15 vaccin* OR immuni* OR immuno* OR inocul* OR innocul*
- # 16 MeSH Influenza, Human QUALIFIERS PC EXPLODE 1 2
- # 17 MeSH Influenza, Human QUALIFIERS EC EXPLODE 1 2
- # 18 MeSH Influenza Vaccines
- # 19 #1 OR #2 OR #3 OR #4
- # 20 #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
- # 21 #19 and #20
- # 22 #16 or #17 or #18 or #21

Vedlegg 2

TILPASSET SJEKKLISTE FOR SYSTEMATISKE OVERSIKTER

Navn og dato:

Forfatter og årstall:

Tittel på den systematiske oversikten:

1a. Ble det foretatt et litteratursøk?

Ja

Nei

2. Var det klare inklusjonskriterier av primærstudiene?

(Er det klart beskrevet hvilke kriterier som ble brukt til å bestemme hvilke studier som skulle inkluderes eller ikke?)

Ja

Nei

Om Nei til spørsmål 1 og 2, så er det ikke en systematisk oversikt og da ekskluderes oversikten og vurderes ikke videre.

3a. Hvilke populasjoner er inkludert i den systematiske oversikten?

Eldre personer

Aldersgruppe:

Eldre personer i institusjon

Aldersgruppe:

Kronisk syke personer

Hvilke(n) kronisk sykdom(mer):

Eldre personer med kronisk sykdom

Hvilke(n) kronisk sykdom(mer):

3b. Hvilken sammenligning? Placebo eller ingen vaksine?

3c. Hvilken og hvordan ble vaksinen gitt?

3d. Hvilke av hovedutfallsmålene er inkludert?

Totaldødelighet

Influensa (laboratoriebekreftet influensa spesifikk til vaksinen)

Influenzalignende sykdom (ikke laboratoriebekreftet)

Sykehusinnleggelse

Varighet av sykdom/ symptomer

Influenসাforårsaket komplikasjoner

Alvorlige uønskede hendelser

Mindre alvorlige hendelser

Kun der en av våre hovedutfall er inkludert, vil vi inkludere sykdomsspesifikke endepunkter slik som forverring av sykdomstilstand pga vaksinerings.

4. Var søket så bra og omfattende at det er sannsynlig at alle relevante studier er funnet?

Ja

Uklart

Nei

5. Har forfatteren klart beskrevet kriteriene de brukte for å vurdere validiteten av de inkluderte studiene?

Ja

Uklart

Nei

6. Hvilke studiedesign er det på de studiene som er inkludert i oversikten?

RCT

Observasjonsstudier

Annet

7. Er kvaliteten på de inkluderte studiene vurdert ved hjelp av relevante kriterier?

Ja

Uklart

Nei

8. Er metodene som er brukt til å sammenfatte resultatene (for å konkludere) klart beskrevet? (Spørsmålet gjelder både for meta-analyser og kvalitative/beskrivende oppsummeringer)

Ja

Uklart

Nei

9. Ble resultatene fra de ulike studiene sammenfattet forsvarlig i forhold til problemstillingen?

Ja

Uklart

Nei

10. Er resultatene fra de ulike studiene samsvarende med hverandre?

Ja

Uklart

Nei

11. Støttes forfatterens konklusjoner av data som er inkludert i oversikten?

Ja

Nei

12. Hvordan vil du rangere den vitenskapelige kvaliteten i denne oversikten?

Høy kvalitet

Middels kvalitet

Lav kvalitet

Vedlegg 3

TABLE OF INCLUDED SYSTEMATIC REVIEWS

Cates 2008. Vaccines for preventing influenza in people with asthma.	
Date of literature search: September 2007.	
Quality of the systematic review according to checklist: High Study designs included: Randomized controlled trials	
Patients	Children (over two years of age) and adults with asthma of all degrees of severity, irrespective of living arrangements. Studies reporting results on people with COPD were excluded, but data from studies of mixed populations were included if separate data on the asthmatic patients were available.
Vaccines	Vaccines with any influenza vaccine including live, inactivated, whole, split virus, monovalent, bivalent, trivalent, polyvalent, A and B.
Comparisons and subgroups	The vaccination may have been compared with placebo, no vaccine or another type of influenza vaccine.
Outcomes measured	Asthma exacerbations. Admission to hospital (asthma related and from all causes). Pneumonia (confirmed by chest X-ray). Asthma symptom scores. Lung function measurements. Number of visits to the emergency department or for other medical attention. Number of rescue courses of cortecosteroids. Mortality.

Chang 2007. Influenza vaccine for children and adults with bronchiectasis.	
Date of literature search: July 2006.	
Quality of the systematic review according to checklist: High Study designs included: Randomized controlled trials	
Patients	Children or adults with bronchiectasis (defined clinically or radiologically).
Vaccines	All types of influenza vaccines were to be included.
Comparisons and subgroups	No influenza vaccine.
Outcomes measured	Planned for short term effectiveness (<12 months) Proportion of patients who had respiratory exacerbations Proportion of patients who were hospitalized Total number of days with respiratory symptoms Total number of hospital days

	Mean difference in bronchiectasis severity control Proportions experiencing adverse events
--	---

Dharmaraj 2000. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis.	
Date of literature search: February 2007.	
Quality of the systematic review according to checklist: High Study designs included: Randomized controlled trials and quasi-randomized trials.	
Patients	Children and adults with confirmed diagnosis of cystic fibrosis by sweat test or molecular genetic testing, or both, with all degree of disease severity.
Vaccines	Any influenza vaccine
Comparisons and subgroups	Any influenza vaccine, placebo or no intervention
Outcomes measured	Lung function Shwachman score Days spent in hospital and number of hospital admissions Death and age of death

Poole 2006. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease.	
Date of literature search: May 2007.	
Quality of the systematic review according to checklist: High Study design included: Randomized controlled trials	
Patients	Adults with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), participants with chronic bronchitis were also included.
Vaccines	At least one annual vaccination with: live attenuated whole virus, inactivated, or a split-virus type vaccine. Administered by either intramuscular or intranasal routes.
Comparisons and subgroups	Influenza vaccine was compared with other influenza vaccine or placebo, or with no intervention. Planned subgroup analysis based on type of control group, vaccine type, severity of COPD, setting of study, match between strain of vaccine and infecting strain and the age of patients.
Outcomes measured	The number of acute exacerbations of COPD. Days of disability from respiratory illness. Number of hospital admissions. Mortality in the year following vaccination. Change in lung function. Adverse events. Acute respiratory illness proven to be influenza related. Exacerbation/ acute respiratory infection. Cost effectiveness of vaccination.

Rivetti 2006. Vaccines for preventing influenza in the elderly	
Date of literature search: March 2006	
Quality of the systematic review according to checklist: High Study design included: Randomized controlled trials, quasi-randomized, cohort and control studies. Surveillance studies were included to assess rare adverse effects.	
Patients	Elderly participants aged 65 years or more, irrespective of settings. Studies in selected groups affected by a specific chronic pathol-

	ogy were excluded
Vaccines	Vaccination with any influenza vaccine given independently, in any dose, preparation or time schedule. Studies in which vaccines were administered after the beginning of the epidemic period were excluded.
Comparisons and sub-groups	Influenza vaccine was compared with placebo, or with no intervention. Results were grouped according to setting for community or long-term care facility. Then results were grouped by level of viral circulation and vaccine matching.
Outcomes measured	Cases of influenza clinically defined. Cases of influenza laboratory confirmed. Cases of influenza admitted to hospital. Deaths (total). Deaths due to influenza. Other indicators of disease impact, pneumonia. Adverse events.

Vedlegg 4

TABLE OF EXCLUDED SYSTEMATIC REVIEWS

Study reference	Population	Reason for exclusion
Abu-Shakra 2007	Systemic lupus erytematosus	This is not a systematic review. Literature search and inclusion criteria were not described.
Allsup 2003	Elderly people	This is not a systematic review. It is a Health Technology Assessment report of a randomized controlled trial.
Anema 2008	HIV	This is a systematic review of moderate quality (excluded because it is not high quality). The moderate quality is because included studies were only assessed by study design and no other quality criteria. In addition, the analysis combined the results from a randomized controlled trial and observational studies.
Atashili 2006	HIV	This is a systematic review of moderate quality (excluded because it is not high quality). The moderate quality is because the criteria used to evaluate the quality of the included studies are not presented and therefore we do not know if they were appropriate. In addition, the analysis combined the results from randomized controlled trials and observational studies.
Carroll 2007	Asthma	This is not a systematic review. Inclusion criteria were not described.
CDSP 2007	Diabetes	This is not a systematic review. Literature search and inclusion criteria were not described.
Gross 1995	Elderly people	This systematic review was assessed to be of low quality. The low quality is because only one literature database had been searched and no method of quality evaluation of included studies were presented.
Holvast 2007	Systemic lupus erythematosus	This is not a systematic review. Literature search and inclusion criteria were not described.
Hovden 2007	COPD patients	This is not a systematic review. Literature search and inclusion criteria were not described.
Jefferson 2005	Elderly people	This is a systematic review of high quality, the update of this review is Rivetti 2006 which is included in this report.
Keller 2008	Coronary heart disease	This systematic review is of high quality. However, none of our pre specified outcomes of interest were included in the review.

McCann 2007	Juvenile idiopathic arthritis	This is not a systematic review. Inclusion criteria were not described.
NHS Centre for Reviews and Dissemination 1996	Elderly people	This is not a systematic review. Literature search and inclusion criteria were not described.
Plans-Rubio 2007	COPD patients	This is not a systematic review. Literature search and inclusion criteria were not described.
Puig-Barbera 1995	Elderly people	This review is in Spanish and is based on a literature search conducted in 1994. Because we have included a newer review with the same population (with a search date in 2006), we did not get this review translated and have not assessed its quality.
Simonsen 2007	Elderly people	This systematic review was assessed to be of low quality. The low quality is because it is unclear which literature databases that had been searched. It was unclear if and/ with which quality criteria that had been used to evaluate the included studies – except from the selection bias that was excellently described! Results had not been pooled, and reasons for not doing so, is not presented.
Statens Institutt for Medicinsk Teknologivurdering 2000	Elderly people	This is not a systematic review. Inclusion criteria were not described.
Turner 2003	Elderly people	This is a systematic review of treatment and prevention of influenza using Amantadine, oseltamivir and Zanamivir, but not influenza vaccine.

Vedlegg 5

TABLES OF INCLUDED STUDIES FOR UPDATING OF THE SYSTEMATIC REVIEW ON EFFECT OF INFLUENZA VACCINATION OF THE ELDERLY POPULATION

INCLUDED RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

Risk of bias' table for Praditsuwan 2005

The efficacy and effectiveness of influenza vaccination among Thai elderly persons living in the community

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	"Numbers had been previously randomized to the vaccine group or placebo group equally"
Allocation concealment?	Yes	"The process of checking the identification number and vaccine or placebo were performed solely by a nurse who did not participate in the follow-up of these participants."
Blinding? (Patient-reported outcomes)	Yes	See above
Incomplete outcome data addressed?	No	High losses to follow-up (20 %), ITT not used, the various outcomes are calculated using different number of people in the groups.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	Probably

High risk of bias

Included studies table: Praditsuwan 2005

Methods	See Risk of bias table
Participants	"All persons ages 60 years or older (n= 635) living in 6 urban communities within 10 km around Siriraj Hospital, Bangkok, who were capable of self-care and could walk outside their houses, were invited to enter the trial." "Participants were divided into the following 4 categories: young-old/low risk, young-old/high risk, old-old/low risk, old-old/high risk." However, only combined results were presented i.e. with or without influenza vaccine.
Intervention	The vaccine used was the purified trivalent split-virus vaccine (Vaxigrip ^R). Each dose (0,5 ml) contained influenza A/Johannesburg/82/96(H ₁ N ₁), A/Nanchang/993/95(H ₃ N ₂), and B/harbin/7/94, all with 15 µg og hemagglutinin. A 0,5 ml of tetanus toxoid was used as the placebo.
Outcomes	Influenza like illness Total expenses (reported in Bhat)

	Pneumonia Hospitalization Mortality Serologically confirmed influenza Adverse reaction to vaccination
Notes	High rate of serological response (97 %). The study year was not during an endemic influenza period and the severity of influenza infection was low.

INCLUDED COHORT STUDIES

Hara 2006

Methods	A population based cohort during the 2003 – 2004 season. The elderly people or their families were interviewed by telephone every month. Vaccination status and clinical influenza information was obtained from data in city offices and hospitals. Patients were followed from 1 st December to 31 st March. 60 patients were lost to follow up.
Participants	4787 community dwelling elderly people who ranged in age from 65 to 79 years old. Patients with co morbidity were classified as high risk of complications. Saga city, Japan.
Intervention	30 µg/ml each of A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2), and B/Shangdong/7/97.
Outcomes	Acute febrile illness (ILI), clinically diagnosed influenza, hospital visits, hospitalization for all causes and hospitalizations for influenza or pneumonia, and total death.
Notes	The influenza epidemic was mild compared to the last 10 seasons. Only 10% of the isolates were similar to the vaccine strains.

Jackson 2006a

Methods	Population-based cohort followed in a HMO administrative data system from September 1995 to August 2003.
Participants	72 527 persons 65 years of age or older. Washington state, USA.
Intervention	Details of the influenza vaccines were not provided
Outcomes	Outcomes measured during three time intervals after vaccination each year: the time before influenza season, time during influenza season and time after influenza season. All cause mortality Hospitalization with pneumonia or influenza
Notes	Details of the match and influenza activity were not provided Cox proportional hazard regression

Leung 2007

Methods	Retrospective cohort during January to December 2005 of self-administered standardized questionnaire combined with retrieving hospital and laboratory records.
Participants	3177 residents who were 65 years or older in 46 different elderly homes in Kowloon region, Hong Kong.
Intervention	Details of the influenza vaccines were not provided
Outcomes	Influenza like illness Influenza related pneumonia Influenza related hospitalization Influenza related death
Notes	Details of the match and influenza activity were not provided Cox proportional hazards method

Nichol 2007

Methods	Data were retrospectively collected and pooled from 18 cohorts from three geographically diverse HMOs during 10 seasons from 1990/91 to 1999/2000 and two others from 1996/97 to 1999/2000.
Participants	713 872 person-seasons of community dwelling elderly people who were 65 years or older living in Minnesota, Wisconsin, Portland, Oregon, Vancouver, Washington, New York in USA.
Intervention	Details of the influenza vaccines were not provided
Outcomes	Hospitalization for pneumonia or influenza Death from any cause
Notes	1990-1991, good to excellent match 1991-1992, good to excellent match 1992-1993, poor match 1993-1994, good to excellent match 1994-1995, good to excellent match 1995-1996, good to excellent match 1996-1997, good to excellent match 1997-1998, poor match 1998-1999, good to excellent match 1999-2000, good to excellent match Details of the influenza activities were not provided

Ozasa 2006

Methods	Retrospective survey using a self- administered questionnaire in March 2004 after the 2003-2004 influenza season.
Participants	2301 non- institutionalized elderly people of 65 years or older living in rural areas of Kyoto prefecture, Japan.
Intervention	0.5 ml A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2), and B/Schandong/7/97 which contained a hemagglutinin content of 30 µg/ml or more for each strain.
Outcomes	Influenza like illness, hospitalization (for any cause) and diagnosed influenza.
Notes	There was low activity of the influenza virus during the 2003/04 season and there was a mismatch between vaccinating and circulating strains.

Plasai 2006

Methods	Prospective cohort study, vaccination the last two weeks of May 2004. Participants were followed up every month for self-reported ILI for 12 months.
Participants	1039 healthy, active people aged 60 years or more, living in Bangkok Metropolitan Administration area, Thailand.
Intervention	Single dose with the Southern strains A/New Caledonia/20/99(H1N1)-like virus, A/Fujian/411/2002(H3N2)-like virus, and B/Shangdong/7/99.like virus.
Outcomes	Influenza like illness Adverse events
Notes	Low influenza activity that season, degree of match was not provided

Puig-Barberà 2007

Methods	Three kasis-kontroll studies from incident cases from all emergency hospitalizations following admission between 15 November 2004 and 31 March 2005.
Participants	519 people over the age of 64 years who lived in three health districts in Valencia, Spain.
Intervention	Vaccination was with MF59 TM -adjuvanted subunit influenza, other details of the influenza vaccine strains were not provided.
Outcomes	Risk of hospitalization for acute coronary syndrome, cerebro-vascular accident, or pneumonia.
Notes	Both of the two strains circulating that season were distinguishable from the strain included in the season's vaccine.

Skowronski 2007

Methods	Case control study where patients at the doctors offices between November 1, 2005 and April 30, 2006 were asked additional questions in connection with visit for ILI.
Participants	42 persons over 65 years old in British Columbia, Canada.
Intervention	A/New Caledonia/20/99 (H1N1), A/New York/55/2004 (H3N2), and B/Jiangsu/10/2003 antigens
Outcomes	Laboratory confirmed influenza
Notes	Vaccine mismatch. Low level influenza activity.

Tsai 2007

Methods	The 2001 National Health Interview Survey was linked to the NHI claims data from December 2001 to November 2002.
Participants	1729 people aged 65 years or older, Taiwan.
Intervention	Details of the influenza vaccine was not provided
Outcomes	Outpatient visits for upper respiratory infections Hospitalization for pneumonia, influenza, and lung-related diseases
Notes	Details of the influenza activity level was not provided Cox proportional hazards model, but events were also provided.

Vila-Córcoles 2007

Methods	Prospective cohort following people from January 2002 to April 2005.
Participants	11 240 community dwelling elderly individuals 65 years or older in Tarragona, Spain.
Intervention	Details of the influenza vaccines were not provided
Outcomes	All cause mortality
Notes	2001-2002 season, low epidemic activity, good match 2002-2003 season, low epidemic activity, good match 2003-2004 season, very low epidemic activity, good match 2005-2005 season, high epidemic activity, good match Multivariate Cox proportional hazard model, but results also presented as events.

Voordouw 2006

Methods	A population based cohort study using the computerized Integrated Primary Care Information database in the Netherlands. Study period was from 1996 to 2002.
Participants	26 071 community dwelling people who were 65 years or older. Rotterdam, the Netherlands.
Intervention	Details of the influenza vaccines were not provided
Outcomes	LRTI Hospitalization for pneumonia
Notes	1996 to 1997 good match, mild to moderate epidemic activity 1997 to 1998 mismatch and mild epidemic activity 1998 to 1999 good match and mild epidemic activity 1999 to 2000 good match, mild to moderate epidemic activity 2000 to 2001 good match but epidemic activity was absent 2001 to 2002 good match and mild epidemic activity Cox proportional hazard model.

Örtqvist 2007

Methods	A population-based prospective cohort over three influenza seasons 1998–1999, 1999–2000, 2000-2001, and the following off-seasons. Data collected from the inpatient register.
Participants	About 260 000 people each season, participants were 65 years or older. Stockholm county, Sweden.

Intervention	1998: A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Sydney/5/97 (H3N2), and B/Harbin/7/94 (B/Beijing/184/93-like strain) 1999: A7Beijing /262/95 (H1N1), A7Moscow/10/99 (Sydney like; H3N2), and B/Harbin/7/94 2000: A/Beijing/262/95 (H1N1), A/Panama/2007/99 (H3N2), and B/Sichuan/379/99.
Outcomes	Reported measure during influenza season and off-season. Mortality
Notes	1998–1999 moderate influenza activity, 1999–2000 moderate to high influenza activity. Both of the two first seasons had a good match between circulating strain and vaccine strain. 2000–2001 very low influenza activity and no clear epidemic activity.

Vedlegg 6

TABLE OF EXCLUDED STUDIES FOR UPDATING REVIEW ON INFLUENZA VACCINE TO ELDERLY PEOPLE

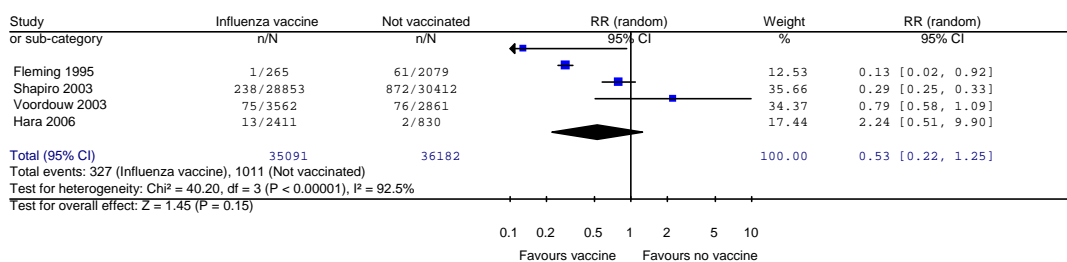
Study reference	Population	Reason for exclusion
Excluded RCTs		
Hayward 2006	Institution	Only the care home staff were given the vaccine for this trial, not the elderly inhabitants
Excluded cohort studies		
	Community	
Fiscella 2007	Community	This was a modelling study
Isahak 2007	Community	Participants were too young (from 50 years)
Jackson 2006b	Community	Participants were included and analysed according to death, not vaccination
Landi 2006	Community	None of our outcomes were included, although hospitalization was reported, the focus is on hospitalization for flue or pneumonia.
Looijmans-Van den Akker 2006	Community	The participants had combinations of chronic diseases rather than old age
Sharif-Mood 2007	Community	This was a cross-sectional study
Shugarman 2006	Community	This was a retrospective cross-sectional study
Skull 2007	Community	The focus of the study was opportunity to vaccinate rather than effect of vaccination
Vila-Corcoles 2007	Community	The participants had combinations of chronic diseases rather than old age

Vedlegg 7

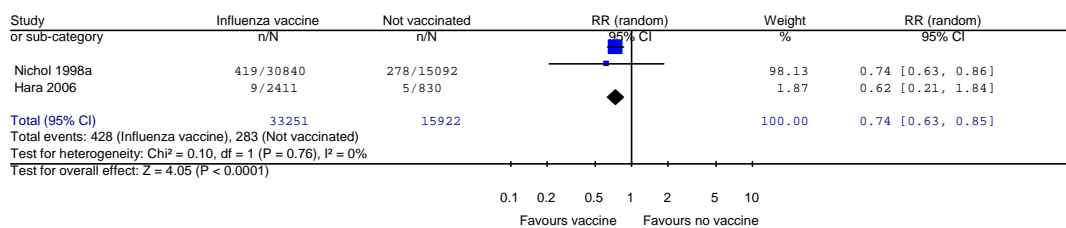
SUBGROUP ANALYSIS FOR ELDERLY IN THE COMMUNITY AT DIFFERENT RISKS OF COMPLICATIONS

Elderly at risk of complications

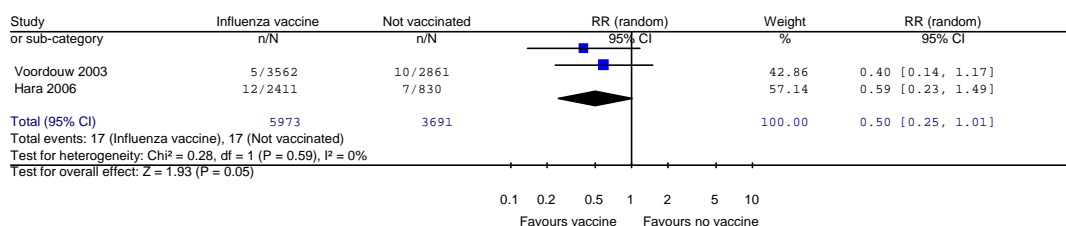
Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 01 Influenza vaccine for elderly living in the community
 Outcome: 12 High risk, total mortality



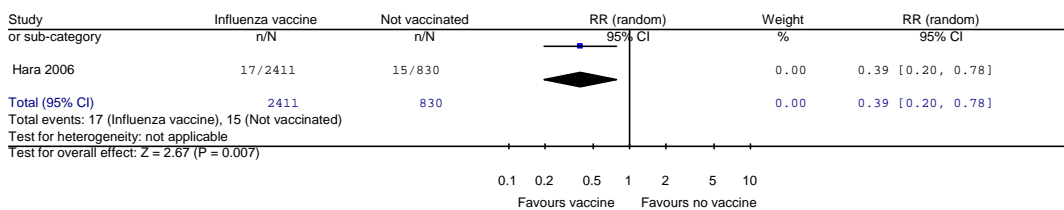
Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 01 Influenza vaccine for elderly living in the community
 Outcome: 13 High risk, hospitalization



Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 01 Influenza vaccine for elderly living in the community
 Outcome: 14 High risk, influenza laboratory confirmed

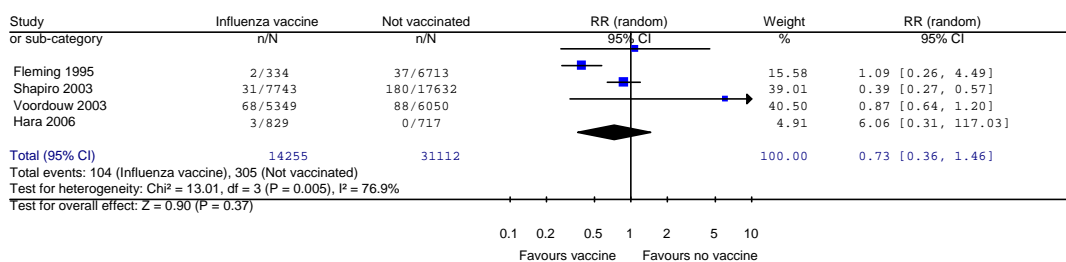


Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 01 Influenza vaccine for elderly living in the community
 Outcome: 15 High risk, influenza like illness

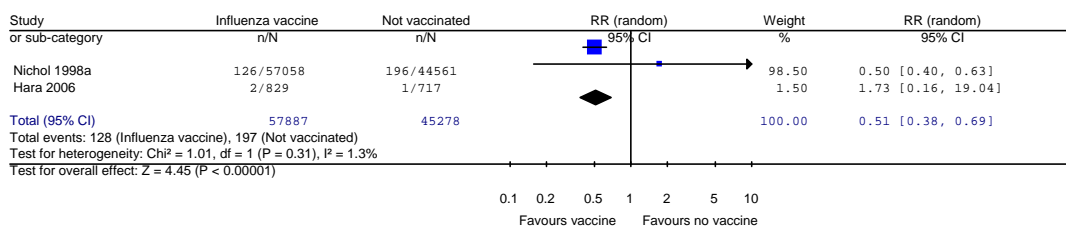


Elderly at low risk of complications

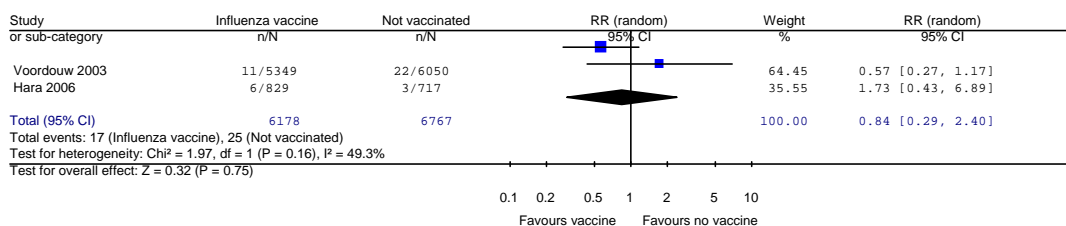
Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 01 Influenza vaccine for elderly living in the community
 Outcome: 16 Low risk, total mortality



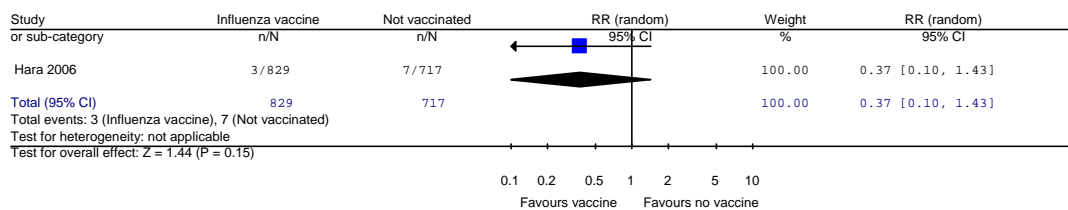
Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 01 Influenza vaccine for elderly living in the community
 Outcome: 17 Low risk, hospitalization



Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 01 Influenza vaccine for elderly living in the community
 Outcome: 18 Low risk, influenza laboratory confirmed



Review: Influenza vaccine for elderly and chronic ill
 Comparison: 01 Influenza vaccine for elderly living in the community
 Outcome: 19 Low risk, influenza like illness



Vedlegg 8

GRADE EVIDENCE PROFILES ON INFLUENZA VACCINE FOR THE ELDERLY POPULATION

Author(s): Influensavaksinegruppa

Date: 2008-05-20

Question: Should influenza vaccine be used in elderly in the community?

Settings: Canada, Israel, Italy, Japan, Netherlands, Russia, Spain, Sweden, Taiwan, Thailand, UK, USA

Bibliography: This review

Quality assessment							Summary of findings				Importance	
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			Quality
							influenza vaccine	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Total mortality RCT (follow-up median 1¹)												
2	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	very serious ³	none	7/852 (0.8%)	4/482 (0.8%)	RR 1.16 (0.34 to 4.03)	1 more per 1000 (from -5 fewer to 24 more)	⊕⊕⊕⊕ LOW	
Total mortality, cohort studies (follow-up 2.5 to 9 months)												
12	observational study	serious ⁴	serious ⁵	no serious indirectness	no serious imprecision	none	8359/735856 (1.1%)	13022/658959 (2%)	RR 0.63 (0.53 to 0.74)	7 fewer per 1000 (from 5 fewer to 9 fewer)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW	

Pneumonia, RCT (follow-up median 1¹)												
0	no evidence available			²	⁶	none	0/522 (0%)	0/177 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)		
Pneumonia, cohort studies (follow-up 7 to 9 months)												
2	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	75/9099 (0.8%)	83/8991 (0.9%)	RR 0.88 (0.64 to 1.2)	1 fewer per 1000 (from 3 fewer to 2 more)	⊕⊕⊕ LOW	
Hospitalization for influenza or pneumonia, RCT (follow-up median 1¹)												
2	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness ²	very serious ⁶	none	0/522 (0%)	0/177 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕ LOW	
Hospitalization for flu or pneumonia, cohort studies (follow-up 3.5 to 12 months)												
16	observational study	serious ⁷	no serious inconsistency ⁸	no serious indirectness	no serious imprecision	none	5452/725680 (0.8%)	10336/776239 (1.3%)	RR 0.78 (0.7 to 0.86)	3 fewer per 1000 (from 2 fewer to 4 fewer)	⊕ VERY LOW	
Influenza, laboratory confirmed RCT (follow-up mean 6 months)												
2	randomised trial	serious ⁹	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹⁰	none	23/1257 (1.8%)	57/1216 (4.7%)	RR 0.39 (0.24 to 0.63)	29 fewer per 1000 (from 17 fewer to 36 fewer)	⊕⊕⊕ LOW	
Influenza, laboratory confirmed cohort studies (follow-up 2 and 9 months)												
4	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency ⁸	no serious indirectness	serious ¹¹	none	45/12401 (0.4%)	66/10679 (0.6%)	RR 0.51 (0.25 to 1.06)	3 fewer per 1000 (from 4 fewer to 0 more)	⊕ VERY LOW	
Influenza like illness RCT (follow-up 6 to season months)												
3	randomised trial	very serious ¹²	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	99/1779 (5.6%)	132/1393 (9.5%)	RR 0.60 (0.47 to 0.78)	38 fewer per 1000 (from 21 fewer to 50 fewer)	⊕⊕⊕ LOW	
Influenza like illness, cohort studies (follow-up 3 to 7 months)												
6	observational study	serious ¹³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	101/7618 (1.3%)	105/3114 (3.4%)	RR 0.64 (0.44 to 0.94)	12 fewer per 1000 (from 2 fewer to -19 fewer)	⊕ VERY LOW	
Local tenderness/ sore arm RCT (follow-up 2 to 28 days)												
4	randomised trial	serious ¹⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	199/1591 (12.5%)	97/1563 (6.2%)	RR 2.12 (0.71 to 6.31)	69 more per 1000 (from 18 fewer to 329 more)	⊕⊕⊕ MODERATE	
Adverse events, cohort studies												
1	observational study					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		

- ¹ They were followed up through the winter season
- ² All persons in one of the studies also received pneumococcal vaccine
- ³ Only two small studies with few events
- ⁴ Unclear how the groups were selected in the majority of studies, high risk of selection bias
- ⁵ Significant heterogeneity, Isquared = 96%
- ⁶ No events
- ⁷ In most of these cohort studies it is unclear how selection to groups occurred, high risk of selection bias
- ⁸ Significant heterogeneity (Isquared 63%)
- ⁹ Unclear randomization procedure and more people lost to follow up than there are events
- ¹⁰ Only two small studies with few events
- ¹¹ Very large confidence interval that includes both the possibility of large benefits and harm
- ¹² Unclear randomization, unclear allocation concealment and losses to follow up large relative to the number of events
- ¹³ Unclear how the groups were selected for most of the studies gives high risk of selection bias, unclear about losses to follow up in one
- ¹⁴ Unclear randomization procedure, unclear allocation concealment (3/4), subjective reporting with

Author(s): Influsavaksinegruppen

Date: 2008-05-20

Question: Should influenza vaccine be used for elderly in institution?

Settings: Institutions in Australia, Italy, Japan, Russia, UK, and USA

Bibliography: Rivetti 2006

Quality assessment							Summary of findings					Quality	Importance
							No of patients		Effect				
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	influenza vaccine	control	Relative (95% CI)	Absolute			
Total mortality RCT													
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000			
Total mortality, cohort studies (follow-up mean 6 months)													
1	observational study	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ¹	none	13/181 (7.2%)	22/124 (17.7%)	RR 0.40 (0.21 to 0.77)	106 fewer per 1000 (from 41 fewer to 140 fewer)	⊕○○○ VERY LOW		
Pneumonia RCT													
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000			
Pneumonia cohort studies (follow-up 1 to 6 months²)													
16	observational study	serious ³	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	160/4027 (4%)	230/3070 (7.5%)	RR 0.53 (0.42 to 0.65)	35 fewer per 1000 (from 26 fewer to 44 fewer)	⊕○○○ VERY LOW		

Hospitalization for influenza or pneumonia, RCT (follow-up median 3 months)												
1	randomised trial	very serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	16/1561 (1%)	52/2619 (2%)	RR 0.52 (0.30 to 0.90)	10 fewer per 1000 (from 2 fewer to 14 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
Hospitalization for flu or pneumonia, cohort studies (follow-up 0.5 to 5 months)												
11	observational study	serious ³	serious ⁶	no serious indirectness	no serious imprecision	none	81/12198 (0.7%)	208/12657 (1.6%)	RR 0.46 (0.9 to 0.74)	9 fewer per 1000 (from 2 fewer to 4 fewer)	⊕○○○ VERY LOW	
Influenza, laboratory confirmed, RCT												
1	randomised trial	very serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious ⁵	none	4/90 (4.4%)	11/87 (12.6%)	RR 0.35 (0.12 to 1.06)	82 fewer per 1000 (from 111 fewer to 8 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Influenza, laboratory confirmed, cohort studies (follow-up 1 to 7 months)												
7	observational study	serious ³	serious ⁷	no serious indirectness	serious ⁸	none	65/1119 (5.8%)	52/822 (6.3%)	RR 0.65 (0.32 to 1.29)	22 fewer per 1000 (from 43 fewer to 18 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Influenza like illness, RCT												
2	randomised trial	very serious ⁴	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	38/1651 (2.3%)	116/2706 (4.3%)	RR 0.51 (0.36 to 0.73)	21 fewer per 1000 (from 12 fewer to 28 fewer)	⊕⊕○○ LOW	
Influenza like illness, cohort studies (follow-up 0.5 to 7 months)												
25	observational study	serious ³	serious ⁶	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1068/6005 (17.8%)	891/3206 (27.8%)	RR 0.75 (0.65 to 0.87)	69 fewer per 1000 (from 36 fewer to 97 fewer)	⊕○○○ VERY	

											fewer)	LOW	
Adverse events													
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000			

¹ Only one small study with few events

² It was unclear for how long follow up had been in three of the studies

³ Unclear how selection to groups had occurred and how similar the populations were, high risk of selection bias

⁴ Unclear randomization procedure, unclear if concealed allocation, unclear if blinding and unclear about losses to follow up

⁵ Only one study with few events

⁶ Significant heterogeneity, I² > 45% and p < 0.10

⁷ Significant heterogeneity, I² = 57% and p = 0.02

⁸ Confidence interval includes both large benefits and harms

⁹ Unclear randomization procedure and allocation concealment, subjective reporting without blinding

Vedlegg 9

TABLE OF INCLUDED STUDIES FOR PEOPLE WITH OTHER CHRONIC CONDITIONS

LIVER CIRRHOSIS

Risk of bias' table for Song 2007

Clinical impact of influenza immunization in patients with liver cirrhosis

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Quote: "We performed a random-number assigned, controlled prospective study,," Comment: probably done.
Allocation concealment?	Unclear	Not mentioned
Blinding? (Patient-reported outcomes)	No	Single blind, patient not blind. Quote: "Regular phone survey were performed every two weeks during the study period." "Patients were followed by the blinded clinical team with respect to ILI occurrence,,"
Incomplete outcome data addressed? (Longer-term outcomes (>6 wks))	No	6 months: 23/198 vaccinated patients were lost to follow up. 24/113 unvaccinated patients were lost to follow up. Less than half of ILI patients provided respiratory sample.
Free of selective reporting?	Yes	Probably
Free of other bias?	Yes	Probably

High risk of bias

Included studies table: Song 2007

Methods	See Risk of bias table
Participants	311 cirrhotic patients (Child Pugh class A-C) from Korea University Guro Hospital (KUGH) in Seol, Korea. 198 patients were vaccinated and 113 patients were not vaccinated. The proportion of patients with severe hepatic dysfunction (Child-Pugh B and C) was larger in the vaccinated group (77%) compared to the unvaccinated group (58%).
Intervention	Trivalent inactivated split vaccine Anflu™ (LG Life Sciences, Seol, Korea) containing 15ug of hemagglutinin. The vaccine was composed of the following influenza strains: A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus, A/Fujian/411/2002 (H3N2)-like virus, and B/Shanghai/361/2002-like virus.
Outcomes	Patients were followed up from October 2004 until May 2005.

	<p>ILI</p> <p>Laboratory confirmed influenza: For the patients showing ILI (>38 degree fever with respiratory symptoms) and hospitalized patients without any definite causes, both rapid antigen detector test (QuickVue^R, Quidel) and viral culture were performed using nasopharyngeal aspirates.</p> <p>Influenza related complications; Overall hepatic decompensation, oliguria, altered consciousness, uncontrolled ascites, secondary bacterial pneumonia and causative mortality.</p>
Notes	

MULTIPLE SCLEROSIS

Risk of bias' table for Miller 1997

A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of influenza immunization in multiple sclerosis.

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Probably. Quote: "Randomization sequence was assigned separately for each centre"
Allocation concealment?	Unclear	Possibly not. Quote: "Randomization sequence was assigned separately for each centre"
Blinding? (Patient-reported outcomes)	Yes	Probably, the study is repeatedly referred to as double-blinded, and placebo was used.
Incomplete outcome data addressed? (Longer-term outcomes (>6 wks))	Yes	6 months: Probably, because these are patients who are followed up closely because of their MS regardless of this study.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	

Low risk of bias

Included studies table:

Methods	See Risk of bias table
Participants	104 patients with clinically definit relapsing-remitting MS with a Kurtzke expanded disability status score of less than 6.5 (i.e. ambulatory with no more than a unilateral aid).
Intervention	Standard influenza (Wyeth-Ayerst, Philadelphia, PA).
Outcomes	Influenza like illness Exacerbation
Notes	

HIV

Risk of bias' table for Tasker 1999

Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Quote: "Using a random computer generated sequence, which was kept sealed until the end of the study,,"

Allocation concealment?	Yes	See above
Blinding? (Patient-reported outcomes)	Yes	See above
Incomplete outcome data addressed? (Longer-term outcomes (>6 wks))	Yes	For most outcomes, 3 months: No patients were lost to follow-up. But only 20 of 39 patients with respiratory illness returned to the clinic for viral respiratory culture.
Free of selective reporting?	Yes	
Free of other bias?	Yes	This study was in a military hospital, patients may be different from the general HIV population

Low risk of bias

Included studies table:

Methods	See Risk of bias table
Participants	102 patients infected with HIV-1 affiliated to the U.S. military hospital-based clinic. 55 patients were vaccinated and 47 patients were given placebo. Two people in the vaccine group and three people in the placebo group had clinical AIDS
Intervention	Whole viron containing 15 µg each of A/Johannesburg/33/94 [H3N2], A/Texas/36/91 [H1N1], and B/Harbin/07/94 [Pasteur Merieux Connaught, Lyon, France]
Outcomes	Patients were followed for three months during the winter of 1995. Serologic response to vaccination Symptoms of respiratory illness Hospitalization Pneumonia Laboratory documented influenza CD4 ⁺ count
Notes	

CARDIOVASCULAR DISEASES

Risk of bias' table for Gurfinkel 2002 (6 months outcomes)

Influenza vaccine pilot study in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions and **Gurfinkel 2004 (one year outcomes of the same study as Gurfinkel 2002)**. Flu vaccination in acute coronary syndromes and planned percutaneous coronary interventions (FLUVAC) Study

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	Randomly allocated
Allocation concealment?	Unclear	Allocation concealment is not reported
Blinding? (Patient-reported outcomes)	No	
Blinding? (Mortality)	No	Cardiovascular death, it can be difficult to determine cause of death and assessor was not blinded. Our main outcome is total mortality, so lack of blinding is unlikely to introduce bias
Incomplete outcome data addressed? (Longer-term outcomes (>6 wks))	Yes	6 months: No losses to follow up 12 months: Three patients (96 %) in the vaccine group and four patients (98 %) in the control group were lost to follow up.
Free of selective reporting?	Yes	Although composite endpoint was used

Free of other bias?	Yes
---------------------	-----

Low risk of bias

Included studies table: Gurfinkel 2002 & 2004

Methods	See Risk of bias table
Participants	Myocardial infarction patients admitted in the first 72 hours, and patients with planned angioplasty/ stent (PCI) without unstable coronary artery disease.
Intervention	Influenza vaccine containing 0,5 ml of A/Moscow/10/99-like virus, A/new Caledonia/20/99 (H1N1)-like virus, and AB/Sichuan/379/99-like virus.
Outcomes	Cardiovascular death (6 & 12 months) Triple composite endpoint, cardiovascular death, nonfatal MI, or severe ischemia (6 & 12 months) Double composite endpoint (6 & 12 months) Rehospitalization (6 & 12 months) Total mortality (6 & 12 months)
Notes	

Risk of bias' table for Ciszewski 2008

Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischemic events in coronary artery disease: FLUVAC study

Entry	Judgement	Description
Adequate sequence generation?	Yes	The randomization sequence was computer generated by an independent statistician
Allocation concealment?	Yes	Identical syringes with vaccine or placebo were labelled with randomization numbers according to the code by persons not involved in the study, then delivered to the site.
Blinding? (Patient-reported outcomes)	Yes	All study personnel contacting patients were blinded till the database was closed.
Blinding? (Mortality)	Yes	
Incomplete outcome data addressed? (Longer-term outcomes (>6 wks))	Yes	No losses to follow up
Free of selective reporting?	Yes	Although composite endpoint were used
Free of other bias?	Yes	

Low risk of bias

Included studies table: Ciszewski 2008

Methods	See Risk of bias table
Participants	Patients between 30 and 80 years with coronary artery disease confirmed by angiography with at least 50 % stenosis of at least one large epicardial coronary artery
Intervention	Influenza vaccine: inactivated subunit containing 0,5 ml dose (15 µg) hemagglutinin of each of the following strains: A/New Caledonian/20/99 (H1N1), A/Christchurch/28/03 (H3N2), B/Jiangsu/10/03
Outcomes	Cardiovascular death (12 months) Major adverse cardiac events (MACE), a composite of cardiovascular death, acute MI, or coronary revascularization (12 months). Coronary ischemic events, a composite of MACE or hospitalization for myocardial ischemia (12 months) Overall mortality (12 months)
Notes	

Vedlegg 10

EXCLUDED STUDIES TABLE, OTHER CHRONIC DISEASES

Study reference	Population	Reason for exclusion
Chalmers 1994	Rheumatoid Arthritis	This study did not report any of our outcomes
Esposito 2003	Children with recurrent respiratory tract infections	Children with chronic diseases were excluded from the trial.
Kaehny	Adults undergoing chronic hemodialysis	This study did not report any of our outcomes
Goldstein 1997	Multiple sclerosis	This was not a randomized controlled trial
Myers 1977	Multiple sclerosis	This study did not report any of our outcomes
Sinnecker 1987	Chronic cardiovascular patients	This was not a randomized controlled trial
Sleigh 2000	Chronic fatigue syndrome	This study did not report any of our outcomes
Williams 1978	Systemic Lupus Erythematosus	This study did not report any of our outcomes

Vedlegg 11

GRADE EVIDENCE PROFILES FOR CHRONIC DISEASES

Author(s): Influensagruppern

Date: 2008-05-09

Question: **Should influenza vaccination be used for people with COPD**

Settings: Thailand and UK

Bibliography: Poole 2006

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							influenza vaccination	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Total mortality (follow-up 4 to 12 months)												
2	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	6/88 (6.8%)	7/92 (7.6%)	OR 0.87 (0.28 to 2.7)	9 fewer per 1000 (from 54 fewer to 109 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Influenza caused complication												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		

Hospital admissions (follow-up 4 to 12 months)												
2	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious incorrectness	very serious ³	none	2/88 (2.3%)	7/92 (7.6%)	OR 0.33 (0.09 to 1.24)	50 fewer per 1000 (from 69 fewer to 17 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Influnza, laboratory confirmed												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		
Influenza like illness												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		
Systemic adverse events (follow-up mean 12 months)												
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious incorrectness	very serious ⁴	none	47/62 (75.8%)	51/63 (81%)	OR 0.74 (0.31 to 1.74)	158 fewer per 1000 (from 491 fewer to 337 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Local effects at injection site (follow-up mean 12 months)												
1	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious incorrectness	serious ⁵	none	17/62 (27.4%)	4/63 (6.3%)	OR 5.57 (1.75 to 17.71)	216 more per 1000 (from 43 more to 514 more)	⊕⊕○○ LOW	
Total exacebations per patient (follow-up 4 to 12 months; range of scores: 0-unknown; Better indicated by less)												
2	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious incorrectness	serious ²	none	88	92	-	MD -0.37 (-0.64 to -0.11)	⊕⊕○○ LOW	

¹ Unclear how the studies were randomized, unclear allocation concealment in the largest study and unclear if outcome assessor was blinded

² Only two small studies (180 patients in total), few events and wide confidence intervals

³ Only two small studies and very large confidence interval

⁴ Only one small study and wide confidence interval

⁵ Only one small study, the wide confidence interval relates to size of effect (no uncertainty about direction of effect)

Author(s): Influsavaksinegruppen

Date: 2008-08-13

Question: **Should influenza vaccine be used in people with asthma?**

Settings: Netherlands and Finland

Bibliography: Cates 2008. Vaccines for preventing influenza in people with asthma. CDSR 2008, issue 2.

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							influenza vaccine	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Total mortality												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		
Influenza caused complications												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		
Hospital admission												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		
Influenza, laboratory confirmed												
2	randomised trial	serious ¹	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	0/185 (0%)	1/168 (0.6%)	RR 0.31 (0.01 to 7.46)	0 fewer per 100 (from 1 fewer to 4 more)	⊕○○○ VERY LOW	
Influenza like illness												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		
Influenza related asthma exacerbations (follow-up mean 2 seasons)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ³	none	20/347 (5.8%)	17/349 (4.9%)	RR 1.18 (0.63 to 2.22)	1 more per 100 (from 2 fewer to 6 more)	⊕⊕○○ LOW	
Exacerbation of asthma (follow-up mean 14 days)												
2	randomised trial	no serious limitations	serious ⁴	no serious indirectness	no serious imprecision	none	1407/2206 (63.8%)	1410/2206 (63.9%)	RR 1.01 (0.86 to 1.2)	1 more per 100 (from 9 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	

¹ Large losses to follow-up (27 or 37) in relation to number of events (1)

² Only one event from the two studies

³ Only one study, few events and wide confidence intervals

⁴ Cross over design and no wash out period. Follow up 14 days only

Author(s): Influenzagruppen

Date: 2008-08-20

Question: Should influenza vaccine be used for HIV- infected persons?

Settings: military hospital in the USA

Bibliography: Influenzavaskinerapporten

Quality assessment							Summary of findings					Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect		Quality	
							influenza vaccine	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Total mortality												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		
Pneumonia (follow-up mean 3 months)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ¹	none	0/55 (0%)	0/47 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕OO LOW	
Hospital admission (follow-up mean 3 months)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ¹	none	0/55 (0%)	0/47 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕OO LOW	
Influenza, laboratory confirmed (follow-up mean 3 months)												
1	randomised trial	serious ²	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ¹	none	1/55 (1.8%)	13/47 (27.7%)	RR 0.07 (0.01 to 0.48)	26 fewer per 100 (from 14 fewer to -27 fewer)	⊕OOO VERY LOW	
Influenzalike illness (follow-up mean 3 months)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ¹	none	16/55 (29.1%)	23/47 (48.9%)	RR 0.59 (0.36 to 0.99)	20 fewer per 100 (from 0 fewer to -31 fewer)	⊕⊕OO LOW	
Adverse events												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		

¹ Only one very small study and none or very few events

² Only 20 of the 39 patients who reported respiratory illness returned to the clinic for viral respiratory culture

Author(s): Influenzagruppa

Date: 2008-09-12

Question: **Should influenza vaccine be used for cardio vascular disease?**

Settings: hospitals in Argentina and Polen

Bibliography: K rapport

Quality assessment							Summary of findings				Quality	Importance
No of studies	Design	Limitations	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	No of patients		Effect			
							influenzavaccine	control	Relative (95% CI)	Absolute		
Total mortality (follow-up mean 12 months)												
2	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ¹	none	13/476 (2.7%)	30/483 (6.2%)	RR 0.47 (0.2 to 1.12)	3 fewer per 100 (from 5 fewer to 1 more)	⊕⊕OO	LOW
Pneumonia												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		
Hospital admission												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		
Influenza, laboratory confirmed												
0	no evidence available					none	0/0 (0%)	0/0 (0%)	RR 0 (0 to 0)	0 fewer per 1,000		
influenza like illness (follow-up mean 12 months)												
2	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ¹	none	26/476 (5.5%)	43/483 (8.9%)	RR 0.62 (0.39 to 0.98)	3 fewer per 100 (from 0 fewer to -5 fewer)	⊕⊕OO	LOW
Minor adverse events (follow-up mean 12 months)												
1	randomised trial	no serious limitations	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious ²	none	13/325 (4%)	10/333 (3%)	RR 1.33 (0.59 to 2.99)	1 more per 100 (from -1 fewer to 6 more)	⊕⊕OO	LOW

¹ Only two small studies with few events

² One small study and few events were reported