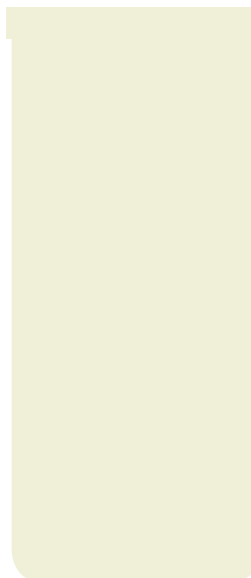


2015



Influensasesongen i Norge 2014-15

Årsrapport sykdomsprogram for influensa

Influensasesongen i Norge 2014–15

Årsrapport, sykdomsprogram for influensa

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Divisjon for Smittevern
Oktober 2015

Tittel:

Influensasesongen i Norge 2014–15. Årsrapport.

Forfattere:

Olav Hungnes
Siri Helene Hauge
Fredrik Oftung
Kjersti Rydland
Karin Rønning
Susanne Dudman
Kristian Waalen
Ellen Furuseth
Lill Trogstad
Marianne Bergsaker
Birgitte Klüwer
Siri Mjaaland
Harald Muniz
Siri Eldevik Håberg
Birgitte Freiesleben de Blasio
Elmira Flem
Anna Hayman Robertson
Ragnhild Tønnesen
Karoline Bragstad
Karine Nordstrand
Gry Marysol Grøneng

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Rapporten kan også bestilles fra
Nasjonalt folkehelseinstitutt
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
publikasjon@fhi.no
Telefon: 21 07 82 00
Telefaks: 21 07 81 05

Grafisk designmal:

Per Kristian Svendsen og Grete Sømmer

Layout omslag:

Unni Harsten

Opplag: 100**Foto omslag:**

Colourbox.com

ISSN 2387-2217

Forord

Influensaovervåkingen ved Folkehelseinstituttet (FHI) er den lengst pågående sykdoms- overvåkingen ved Folkehelseinstituttet. Fra begynnelsen på 1950- og 60-tallet var det virusovervåking som var hovedfokus, mens overvåking av influensasjukdom i primærhelse- tjenesten har pågått siden 1975. Instituttet har ansvaret for å forsyne landet med vaksine til prioriterte grupper, både den årlige sesongvaksinen og vaksine som måtte behøves ved neste influensapandemi. Influensavaksine ble produsert av instituttet fra 50- tallet og fram til 80- tallet, men har siden blitt kjøpt inn fra andre produsenter.

Fra høsten 2014 ble det tidligere vaktårnsystemet erstattet av Sykdomspulsen som henter inn data fra alle landets leger og legevakter. I tillegg ble overvåking av pasienter med influensa innlagt på sykehus inkludert. Overvåking av totaldødelighet er også startet og resultatene vil publiseres ukentlig fra og med kommende sesong. Disse nye aktivitetene representerer en viktig styrking av influensaovervåkingen men mer dyptgående analyser vil måtte vente til vi har data og erfaring fra flere sesonger.

I tillegg kommer all forskningen som utføres ved forskjellige avdelinger på instituttet. Influensaarbeidet involverer over femti personer ved FHI, og arbeidet er organisert som et programarbeid. Denne årsrapporten beskriver programmets arbeid og utgis årlig. Rapportens målgruppe er helsepersonell, forvaltningen, media og andre som er interessert i fagfeltet influensa.

Rapporten har brukt data fra den virologiske overvåkingen, fra overvåkingen av influensa- lignende sykdom med Sykdomspulsen, serologiske data, SYSVAK-data samt utbrudd rapportert i utbruddsregistreringsverktøyet Vesuv. Rapporten inneholder også en oversikt over forsknings- prosjektene som drives ved instituttet.

Verd å merke seg i denne rapporten er også informasjon om vaksinasjon mot influensa i befolkningen, basert på distribusjonsdata, SYSVAK-data, samt en spørreundersøkelse i regi av Statistisk sentralbyrå. Dataene viser tydelig at Norge er et godt stykke unna WHO's målsetning om 75 % vaksinasjonsdekning i risikogrupperne for alvorlig influensasjukdom og gir ytterligere detaljer som kan danne utgangspunkt for vurdering av tiltak for å nå flere i risikogrupperne med tilbud om vaksine.

FHI ønsker å takke alle leger og medarbeidere ved fastlegekontor, legevakter og laboratorier som har bidratt til å sende inn prøvemateriale og overvåkingsdata, samt til dem som gjennom- fører den årlige vaksineringsen av risikogrupperne. Det rettes også en takk til alle som bidrar med registrering av influensavaksinasjoner i SYSVAK. Denne innsatsen er uvurderlig og gjør oss i stand til å presentere løpende data om influensasesongen, som igjen brukes av helsetjenesten til å håndtere årets utbrudd, og som gir verdifullt materiale til videre folkehelserettet arbeid og forskning. Vi ønsker i større grad å bruke overvåkingsdata til forskning, og dette vil være en prioritert oppgave i årene fremover.

Oslo, oktober 2015

Olav Hungnes
Leder, influensaprogrammet

Siri Helene Hauge
Nestleder, influensaprogrammet

Innhold

Influensasesongen 2014–15 i Norge og Europa	6
Influensalignende sykdom	7
Virologisk overvåking	10
Sesonginfluensavaksine	18
Utvidet overvåking av influensa	24
Influensaforskning ved Folkehelseinstituttet	27
Publikasjoner	35

Influensasesongen 2014–15 i Norge og Europa

Influensasesongen 2014–15 var, som målt i den kliniske overvåkingen, relativt kraftig sammenlignet med utbruddene de siste årene. Forekomsten av influensalignende sykdom hadde en første, svak økning ved nyttår, og så en kraftigere økning sent i januar som toppet seg i siste halvdel av februar (uke 7-9). I Sør-Norge dominerte influensavirus A(H3N2) under hovedtoppen, mens influensavirus B kom i flertall sent i utbruddet. I Nord-Norge var bildet det motsatte. Det var forholdsvis lav forekomst av influensavirus A(H1N1)pdm09 denne sesongen og bare få tilfeller av B/Victoria i slutten av sesongen. Litt under halvparten av A(H3N2)-virusene tilhørte en ny variant som avvek fra den tilsvarende stammen i influensavaksinen.

I Europa for øvrig nådde sesongen sitt toppunkt rundt uke 7, og flertallet av landene rapporterte da om middels til høy aktivitet. Influenza A dominerte den europeiske sesongen som helhet, hvor influenza A(H3N2) utgjorde halvparten av alle registrerte influensatilfeller. Influenza A(H1N1)pdm09 ble påvist i langt mindre grad. Influenza B hadde et senere toppunkt enn influenza A, og dominerte bildet etter uke 11. Danmark hadde en sen start på influensasesongen, en mindre intens sesong enn mange andre europeiske land og en relativt høy andel influenza A(H1N1)pdm09 (33 %). I likhet med Norge nådde den svenske influensasesongen sin topp rundt uke 8, og var dominert av influenza A(H3N2).

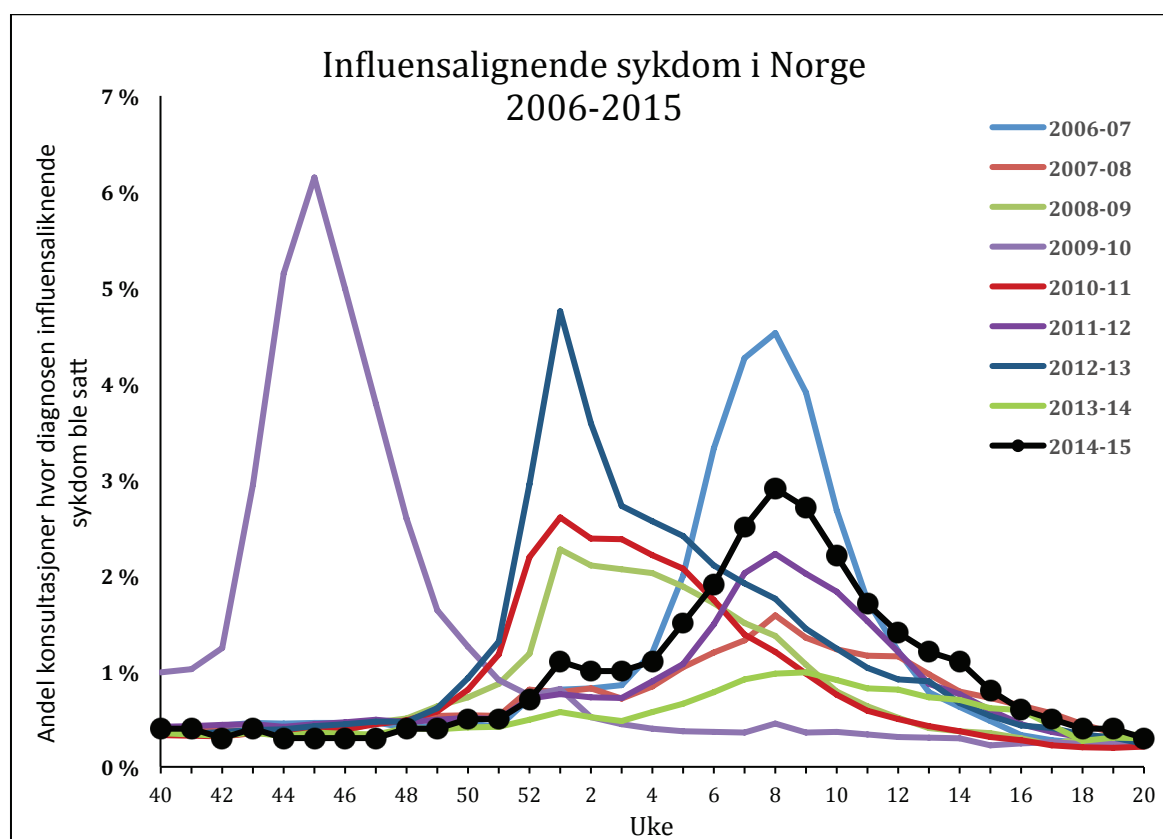
Det europeiske overvåkingssystemet for dødelighet, EuroMOMO, avdekket i januar og februar 2015 overdødelighet i aldersgruppen over 65 år. Denne tendensen var tydeligere enn i de fire foregående sesonger. Økt influensaaktivitet i kombinasjon med redusert effekt av A(H3N2)-komponenten i sesongens vaksine ble angitt som en mulig del av forklaringen.

FHI utarbeider hver uke en influensarapport som publiseres på instituttets nettsider. Her finnes detaljerte tabeller og oversikter over influensaforekomst. Disse kan finnes på www.fhi.no/influensa. FHI rapporterer også ukentlig inn overvåkingsdata til det europeiske smittevernbyrået (ECDC) og Verdens Helseorganisasjon (WHO).

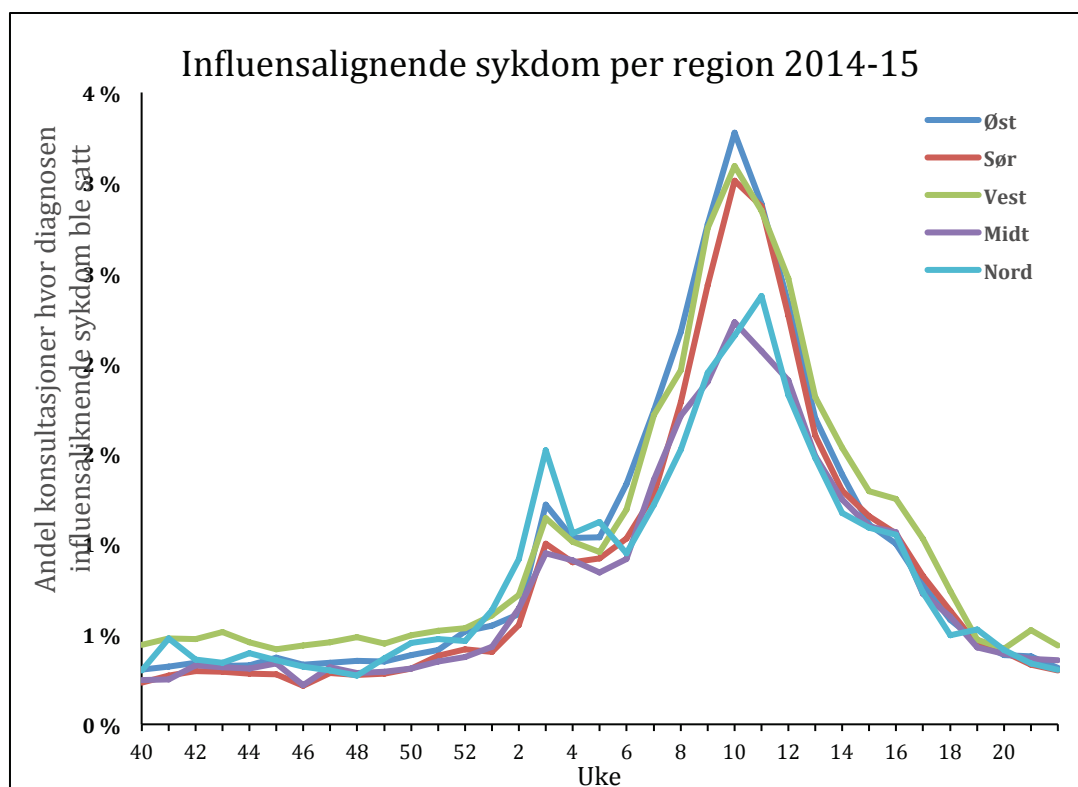
Influensalignende sykdom

Fra høsten 2014 overvåker Folkehelseinstituttet influensalignende sykdom ved hjelp av Sykdomspulsen. Alle legepraksiser og legevakter i hele landet melder konsultasjoner og diagnoser til Helsedirektoratets system «Kontroll og Utbetaling av Helserefusjon» (KUHR). Deler av disse dataene blir anonymisert og sendt til Folkehelseinstituttet som bruker det i Sykdomspulsen for blant annet å overvåke influensalignende sykdom.

Sesongen 2014–15 var relativt kraftig sammenliknet med tidligere år. Etter en økning helt i slutten av 2014 toppet utbruddet seg i uke 8. I toppuken fikk 2,9 % av dem som gikk til lege diagnosen influensalignende sykdom (figur 1). Enkelte regioner hadde aktivitet som var noe høyere enn landsgjennomsnitt, med høyeste registrerte aktivitet i region øst og lavest i midt (figur 2). Med aldersfordelte grupper per 100 000 innbygger ser man at gruppen 15-64 år oftest var til legen og fikk diagnosen influensalignende sykdom (figur 3). Det var svært få varsler om influensautbrudd på helseinstitusjoner/sykehjem.

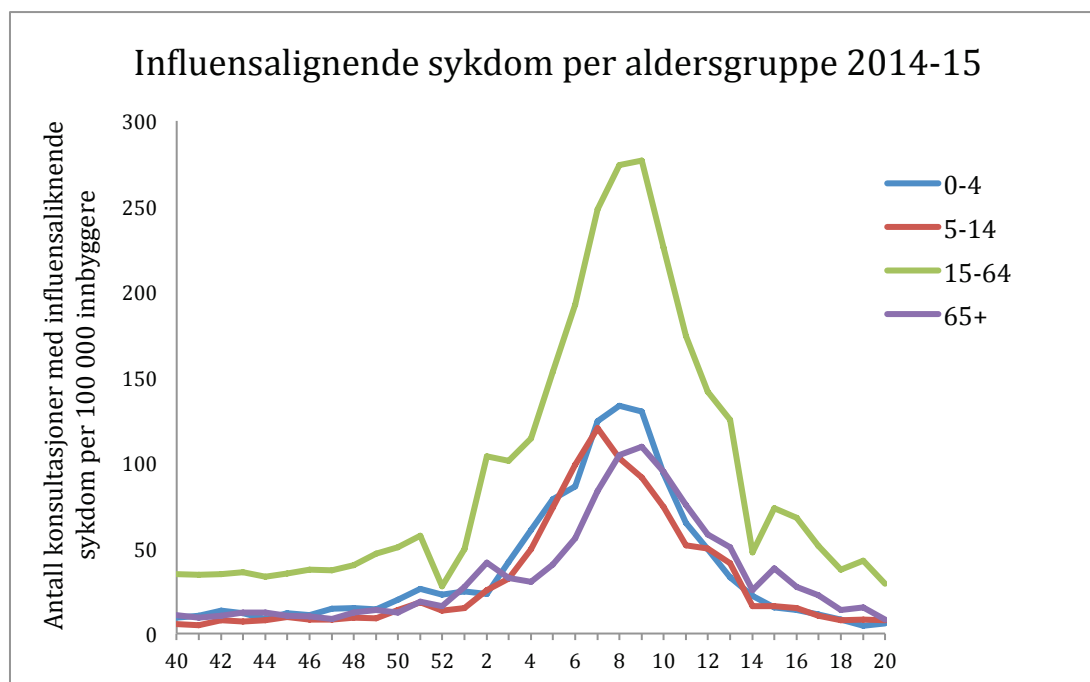


Figur 1. Andel av konsultasjoner hvor diagnosen influensalignende sykdom ble satt, per sesong og per uke i Norge 2006-2015.



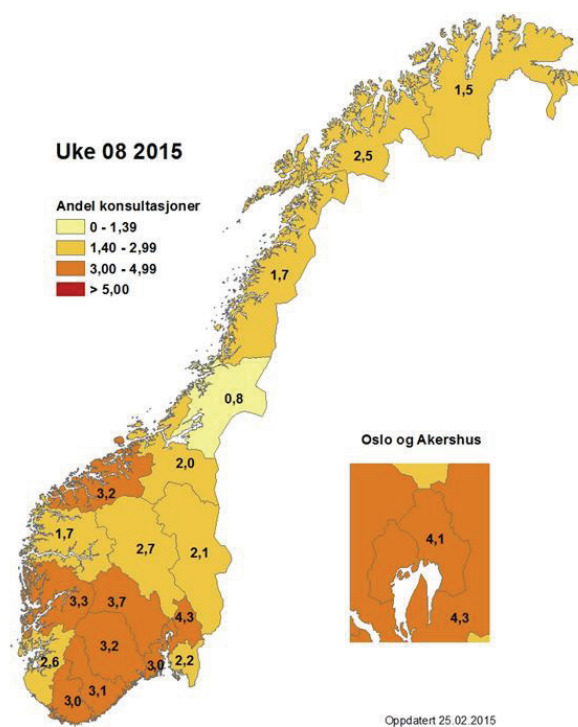
Figur 2. Andel av konsultasjoner hvor diagnosen influensaliknende sykdom ble satt, per region per uke i 2014–15, Norge.

Region ØST: Østfold, Akershus, Oslo, Hedmark og Oppland
 Region SØR: Buskerud, Vestfold, Telemark, Aust-Agder og Vest-Agder
 Region VEST: Rogaland, Hordaland og Sogn og Fjordane
 Region MIDT: Møre og Romsdal, Sør-Trøndelag og Nord-Trøndelag
 Region NORD: Nordland, Troms, Finnmark og Svalbard



Figur 3. Antall konsultasjoner hvor diagnosen influensaliknende sykdom ble gitt per 100 000 innbyggere, per aldersgruppe og uke.

Kartet (figur 4) viser resultatet fra Sykdomspulsen i uke 8, 2015, som var den uken med høyest andel syke.

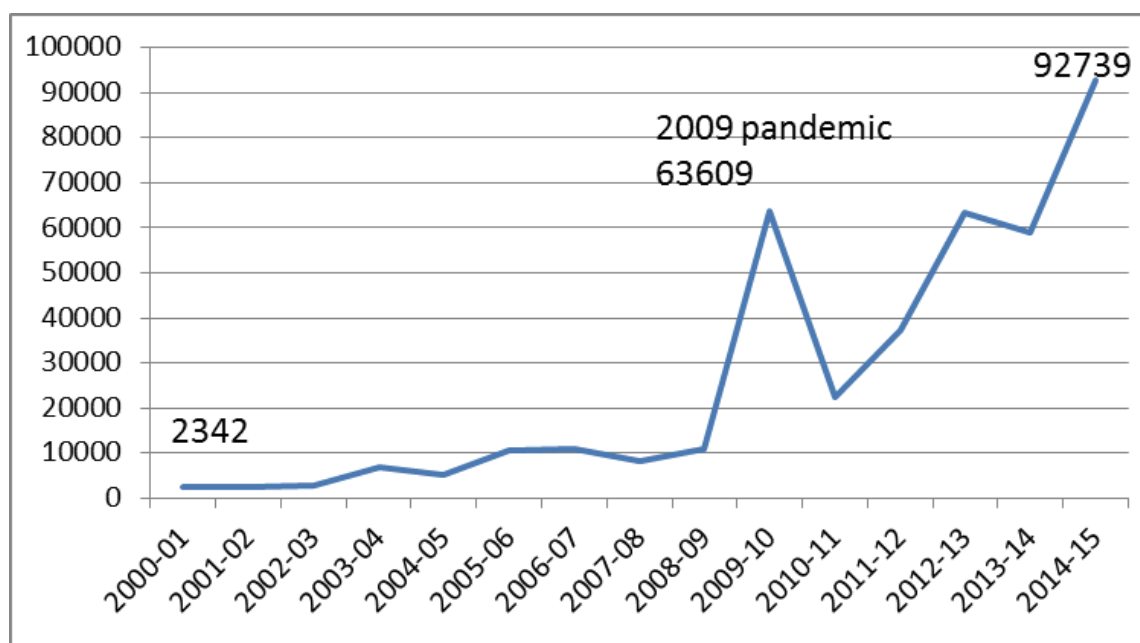


Figur 4. Norgeskart fra uke 8/2015, med fylkesvise tall på andel konsultasjoner hvor pasientene fikk diagnosen influensalignende sykdom. Data fra Sykdomspulsen.

Virologisk overvåking

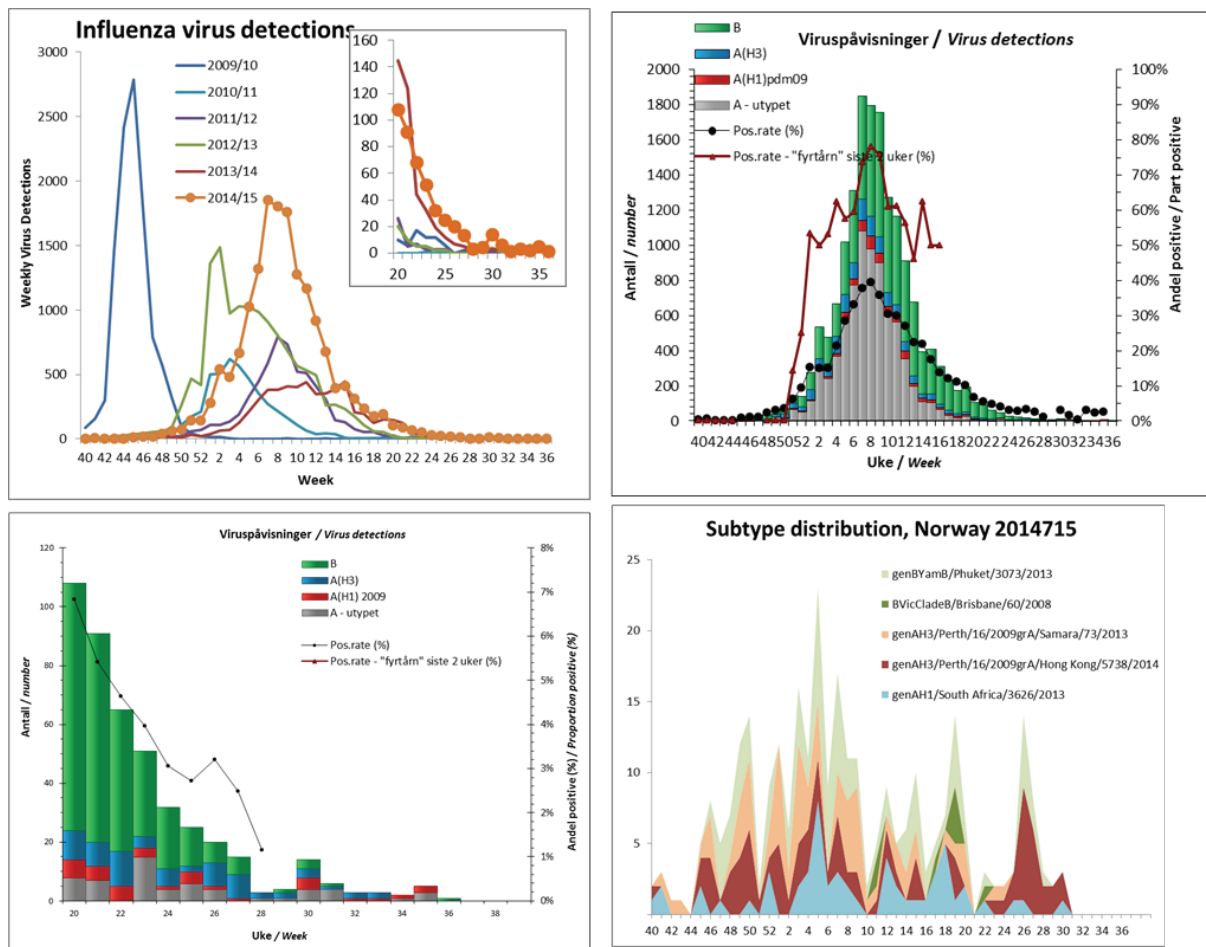
Virusovervåkingen – oppsummering av sesongen

I sesongen 2014/15 ble det på norske laboratorier påvist flere tilfeller av influensavirus-infeksjon enn i noen tidligere sesong, pandemisesongen 2009 medregnet. I alt er det hittil påvist mer enn 16 000 infeksjoner siden begynnelsen av oktober 2014. I tillegg til omfattende forekomst av influensa i befolkningen, har nok økt kapasitet og bruk av laboratoriediagnostikk for luftveissykdom bidratt til høye tall; også antallet prøver testet for influensavirus er ny "Norgesrekord" (figur 5).



Figur 5. Antall influensavirus tester utført av norske medisinske mikrobiologiske laboratorier og rapportert i ukerapporter til FHI's referanselaboratorium for influensa.

I landet som helhet var influensavirus A, subtype H3N2 vanligst, fulgt av influensavirus B, genotype Yamagata (figur 6 og 9). Influensa A-påvisningene hadde en tydelig topp i uke 7, mens influensa B-påvisningene toppet seg i uke 9 og falt langsommere enn influensa A, slik at influensa B kom i flertall fra slutten av mars (uke 13) til midten av juni (uke 24).

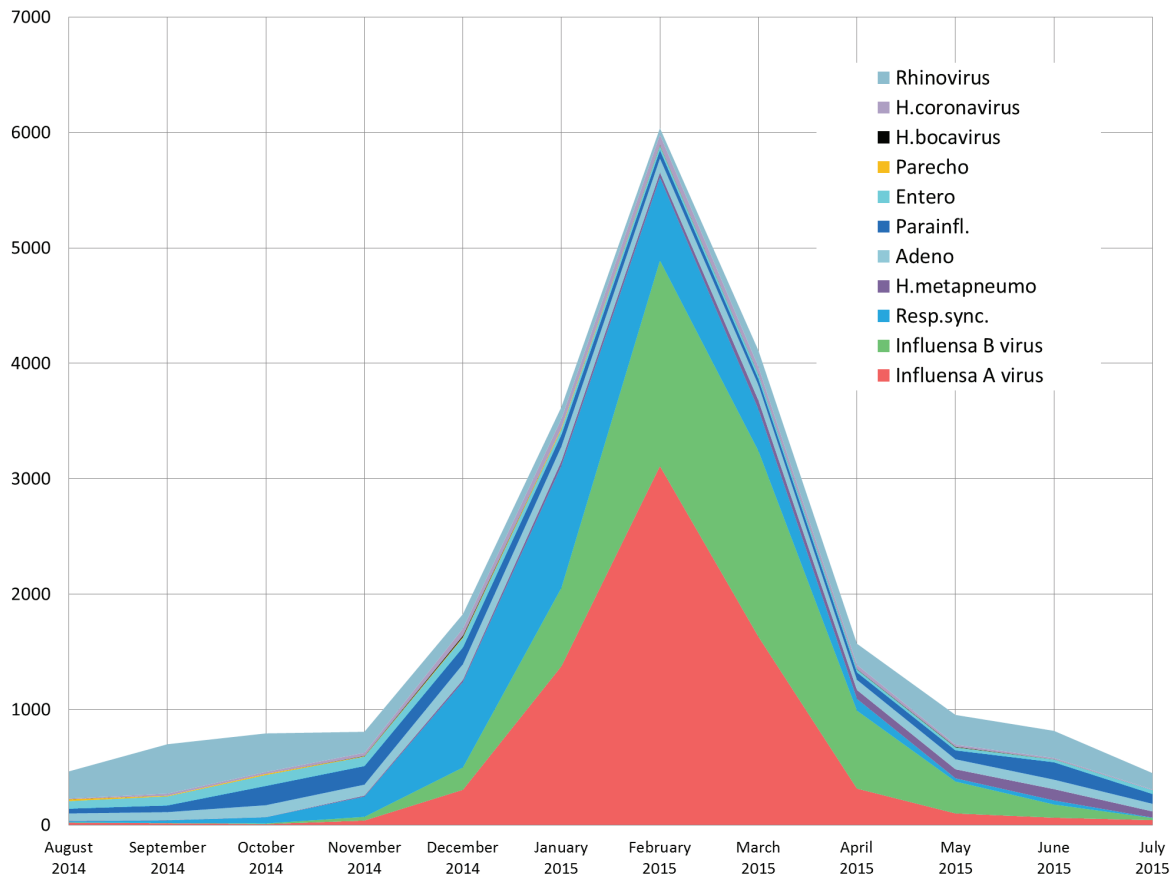


Figur 6: Laboratoriepåvisninger i Norge sesongen 2014-15. Panel øverst til venstre: Influensapåvisninger per uke for de siste seks sesonger, sommerukene er uthøvet i eget panel i høyre hjørne. Panel øverst til høyre: Viruspåvisninger per uke, per subtype med positivrate. Panel nederst til venstre: Samme tall som for panel øverst til høyre, men med fokus på sommerukene. Panel nederst til høyre: Fordeling av genetiske varianter blant karakteriserte virus gjennom sesongen.

Utover sommeren var det et lavt antall påvisninger hver uke, med en blanding av virus men med influensa A, og for det meste subtype H3N2, som det vanligste. (figur 6). De enkelte influensavirusene slo forskjellig ut i de ulike aldersgruppene, noe som i noen grad samsvarte med de initiale serologistudier av befolkningens immunitet som Folkehelseinstituttet utførte før starten av sesongen (figur 8).

Det har denne sesongen ved FHI blitt påvist ett virus, et H1N1pdm09 virus, som er resistent overfor Tamiflu™ (Oseltamivir).

På sensommeren og høsten 2014 var det hovedsakelig rhinovirus og respiratorisk syncytial (RS)-virus som ble påvist i pasienter med luftveitsvirusinfeksjoner. Etter at antallet influensatilfeller ble redusert på våren var det igjen rhinovirus som dominerte (figur 7).



Figur 7: Antall prøver positive for luftveisvirus i Norge 2014-2015. Basert på tall innrapportert månedlig fra de medisinsk-mikrobiologiske laboratoriene til FHI. Data fra de to siste månedene er ufullstendige

Befolkningens immunitet mot influensa før sesongen 2014/15 og insidens av påviste virus i sesongen

I august 2014 ble i alt 2111 anonymiserte serumprøver innsendt til det nasjonale sero-epidemiologi-programmet for influensa. Serumprøvene kom fra sykehuslaboratorier som dekker alle landets fylker og har en alderssammensetning som tar sikte på å være representativ for befolkningen. Prøvene ble testet for serumantistoffer mot de mest aktuelle variantene av influensavirus.

Et mål for immunitet som vi ser på, er andelen personer som har antistoff mot en gitt influensavirusvariant (seroprevalens), med styrke som samsvarer med beskyttende immunitet. Antistoffstyrken måles ved å se hvor mye serum kan fortynnes før det ikke lenger hindrer viruset i å binde sammen røde blodlegemer (hemagglutinasjons-hemming). Etablert korrelat til beskyttelse mot influensa i en populasjon tilsvarer den serumfortynning som gir full inhibisjon av virusagglutinasjon av røde blodlegemer (HI-titer) og er ≥ 40 mot influensa A og ≥ 80 mot influensa B.

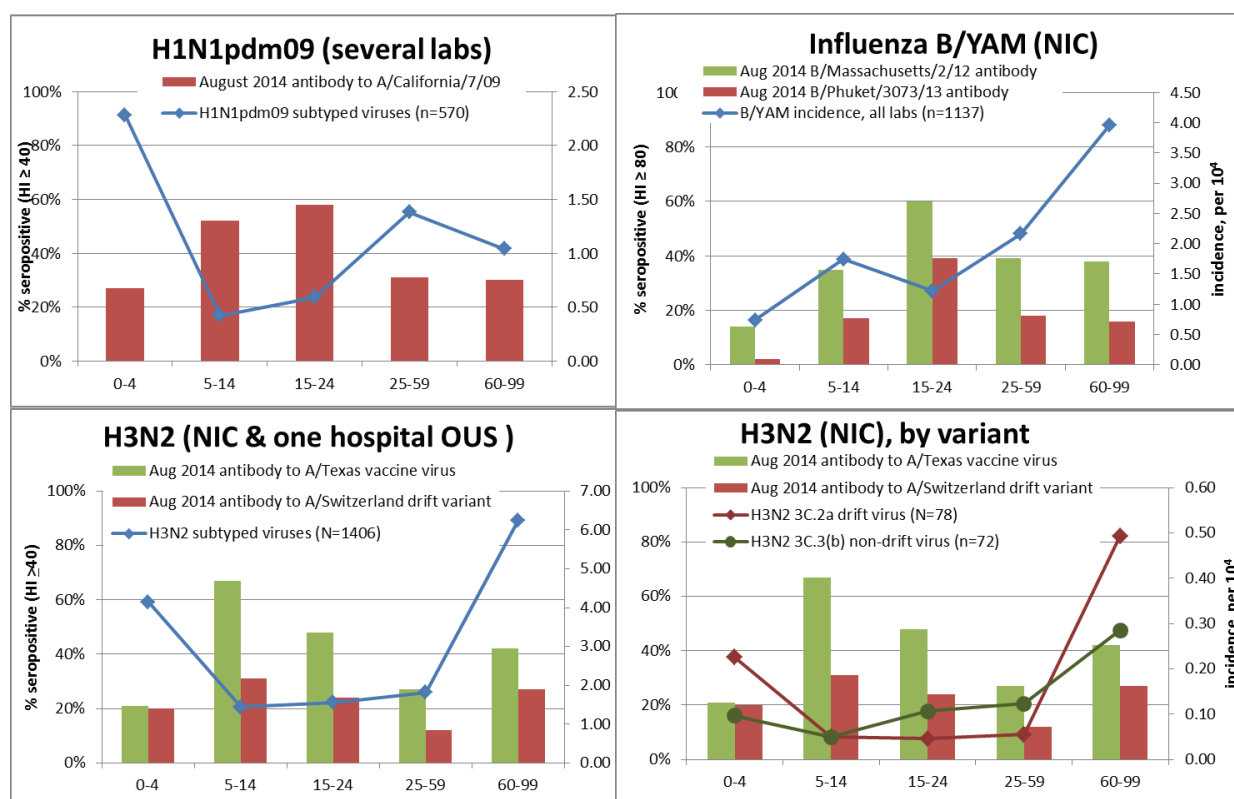
Nivået av beskyttende antistoffer høsten 2014 var forholdsvis høyt overfor de variantene av influensa A(H1N1) og A(H3N2) virus (hhv. 39 % og 40 %) samt influensa B/Yamagata-linjevirus (39 %) som var komponenter i sesongens influensavaksine. Derimot var det vedvarende lav seroprevalens mot influensa B/Victoria-linje virus (14 %) (ikke komponent i denne sesongens trivalente vaksine).

For hele befolkningen under ett var seroprevalens mot vaksinevirusene høsten 2014 for det meste uforandret siden høsten 2013, som den gang var resultatet av en forholdsvis kraftig influensasesong vinteren 2012/2013. Høy immunitet mot sirkulerende virus høsten 2013 bidro mest sannsynlig til en influensasesong med uvanlig lav aktivitet vinteren 2013/2014.

I de ulike aldersgrupper var også nivået av beskyttende antistoffer for det meste uforandret fra året før, med unntak av noen aldersgrupper: For pandemiviruset H1N1pdm09 (A/California) var det en økning på ca. 10 prosentpoeng hos de mellom 5-14 år og de over 60 år. For H3N2 vaksineviruset (A/Texas) var det en økning på hhv. 10 % og 13 % i aldersgruppene 15-24 år og for 60 år og eldre. Tilsvarende økning (9 %) var det også for gruppen 60-99 år mot B/Yamagata-virus (B/Massachusetts). For influensa B/Victoria-virus (B/Brisbane) var det derimot en ytterligere reduksjon i seroprevalens mot dette viruset hos de under 15 år.

På grunn av utbredelse i løpet av våren/sommeren 2014 av en ny driftvariant av influensa A(H3N2)-virus, og en mindre endring i sirkulerende B/Yamagata-virusene, ble det høsten 2014 også undersøkt for seroprevalens i den norske befolkning mot disse nye variantene av influensavirus (hhv. A/Switzerland/9715293/2013 og B/Phuket/3073/2013).

Resultatene viste at seroprevalens i alle aldersgrupper under ett mot disse to nye H3N2- og B/Yamagata-variantene lå på bare omtrent halvparten av seroprevalensen mot vaksinevirusene (hhv. A/Texas og B/Massachusetts). Med noe variasjon lå også seroprevalens i de ulike aldersgruppene mot disse nye variantene tilsvarende lavere (figur 8).



Figur 8: Influenza seroprevalens høsten 2014 og insidens av påviste influensavirus sesongen 2014-2015 fordelt på aldersgrupper. Andel med beskyttende antistoff mot de ulike influensavirusene i august 2014 (søyler), og forekomsten av laboratoriepåviste infeksjoner med de samme virusene i den påfølgende 2014/15-sesongen, fra uke 40/2014 til uke 36/2015 (linjegrafer). De vertikale aksene viser prosentandel av beskyttende antistoff, HI-titer ≥ 40 for influensa A og HI-titer ≥ 80 for influensa B virus (venstre) og relativ insidens av påvist influensa per 10^4 populasjon (høyre). De horisontale aksene viser aldersgrupper (år). 'NIC' viser til virus påvist ved det nasjonale influensasenteret ved FHI, mens noen kurver også inkluderer virus identifisert ved andre laboratorier tilknyttet influensanettverket i Norge.

Når en sammenholder aldersfordeling av influensatilfeller for de ulike virusene med antistoffnivåer før sesongen, er det noen mønstre som samsvarer godt, men de målte antistoffnivåene i andre tilfeller ikke forklarer aldersprofilen under utbruddet.

For A(H1N1)pdm09, er det et tydelig samsvar mellom høy antistoffforekomst og lav smitteinsidens i aldersgruppen 5-24 år. Det var mer smitte i de aldersgruppene med lavere seroprevalens, og særlig hos de yngste der de seronegative trolig ikke hadde noen som helst immunitet.

For B/Yamagata-virus var det lavere smitteforekomst i den aldersgruppen med høyest seroprevalens (15-24 år) enn i de tilgrensende aldersgruppene. Dette mønsteret har vedvart i en årrekke og skyldes trolig at personer i disse årskullene var eksponert for store utbrudd med B/Yamagata-virus på 1990-tallet. Men "haket" i smitteforekomst er nå mye mindre slående enn det har pleid å være, og det spørs om ikke de siste variantene av virus har endret seg så mye at immuniteten disse årskullene har med seg fra barndommen begynner å bli mindre relevant. Det er bemerkelsesverdig at det ikke forekom mer smitte med disse virusene hos de yngste barna, da det ble målt lav forekomst av antistoff mot B/Yamagata-virus.

Tilsvarende kan ikke antistoff-forekomsten mot B/Victoria-virus, som var meget lav (ikke vist her), forklare hvorfor det nesten ikke forekom smitte med slike virus i Norge denne sesongen.

For A(H3N2)-virus, forekom det mest smitte hos de yngste og hos de eldre. Høy forekomst av antistoff i aldersgruppen 5-24 år er med og forklarer lavere smitteforekomst, mens det samme ikke kan sies for aldersgruppen 25-59 år.

Hvis en splitter opp dataene i ny og gammel variant av H3N2-virus, trer et nytt interessant mønster fram: Det er først og fremst den nye varianten som "foretrakk" de yngste og de eldste, mens tilfellene med den gamle virusvarianten var mye jevnere fordelt over aldersgruppene. Dette forholdet bør undersøkes nærmere, og det er nærliggende å tenke at de antigene forandringene hos den nye varianten gir større fordel vis-a-vis immuniteten hos personer i disse alderssegmentene enn hos eldre barn og ikke-eldre voksne der basis for immunitet kan hende er mer robust.

Sirkulerende influensavirus 2014–15 i Norge

Sporadiske enkelttilfeller av influensa forekom gjennom hele sommeren og høsten 2014, med jevnt økende antall tilfeller fra midten av november. Også i denne sesongen ble de første influensatilfellene for sesongen rapportert fra Østlandet (figur 10). Sesongen har i hovedsak vært dominert av influensa A(H3N2)-virus, men med store regionale forskjeller (figur 9 og 10). H3N2 dominerte i sør i starten av sesongen, men fra uke 13 overtok influensa B i store deler av landet. I Nord Norge var det motsatt. Sommeren 2015, fra uke 26, kom influensa A igjen i flertall på landsbasis, selv om antallet totalt sett var lavt (figur 10). Positivprosenten har holdt seg over 1,5 % i de fleste av sommerukene.

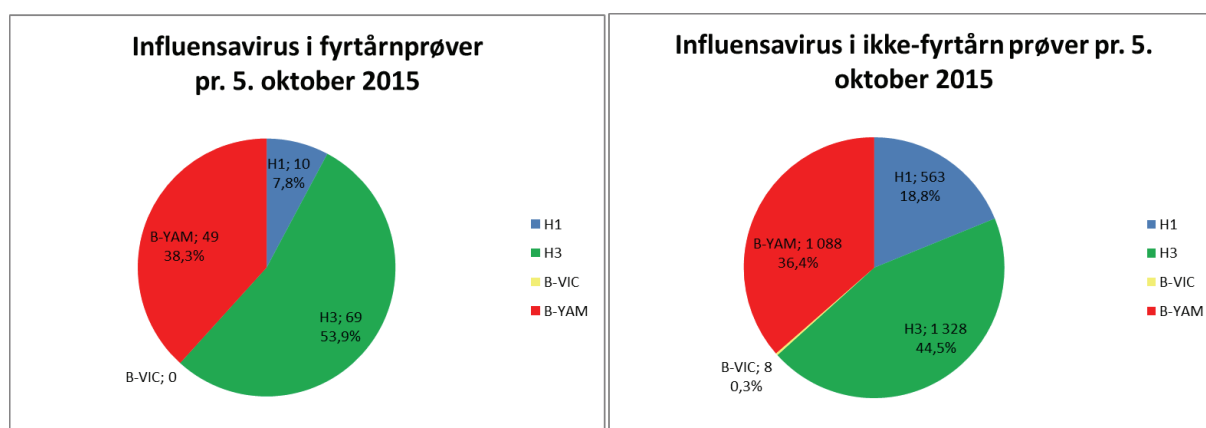
Flertallet av virusene som sirkulerte denne sesongen var godt dekket av den gjeldende vaksinen. En undergruppe av A(H3N2)-virusene skilte seg antigen fra vaksinstammen og fra tidligere sesongers H3N2-virus. Denne varianten utgjorde litt under halvparten av H3N2-virusene i Norge under hovedutbruddet, og kom i flertall blant H3N2-virus som sirkulerte i slutten av sesongen og på sommeren 2015. Denne gruppen virus har bedre antigen overensstemmelse med det H3N2-viruset som i februar ble anbefalt for vår vaksine den kommende vinter. Det virker som den nye varianten hadde størst innpass blant de yngste og de eldste i befolkningen (fig. 8, nedre høyre panel).

Et utvalg av influensavirus blir på FHI undersøkt for deres sensitivitet overfor neuraminidase-hemmere som oseltamivir og zanamivir, og undersøkt genetisk både med pyrosekvensering og konvensjonell sekvensering. Det ble funnet ett influensavirus A(H1N1), fra uke 19, som var resistent overfor oseltamivir (Tamiflu™). Funnet kunne ikke knyttes til bruk av oseltamivir.

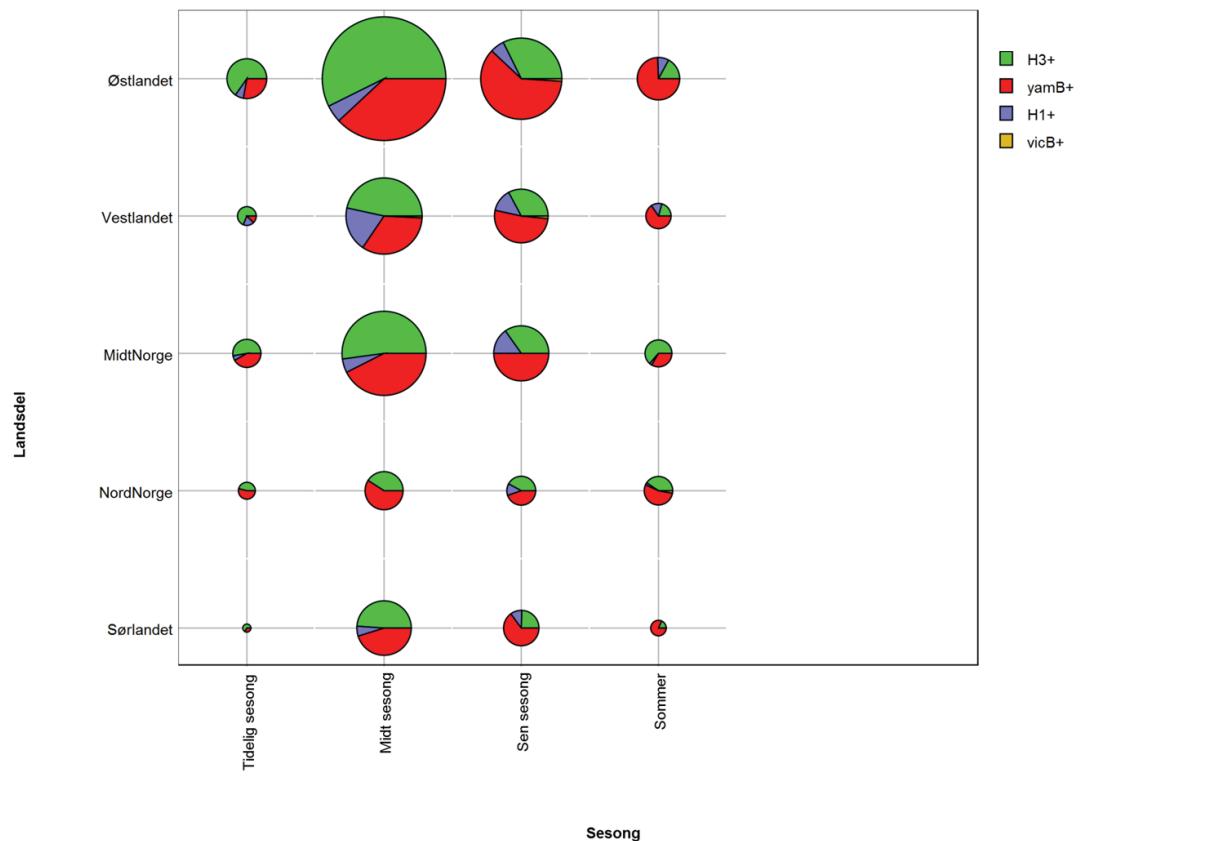
På landsbasis har det vært en viss skjevhet i subtyping av influensa da mange laboratorier kun subtypebestemmer for H1N1-virus men ikke for H3N2-virus. Samtlige laboratorier skiller derimot mellom influensa A og B virus, og alle prøver innsendt til det nasjonale influensasenteret som A eller B positive blir subtypet (figur 9). Sesongen 2014-15 ble det analysert 93352 luftveisprøver i Norge, hvorav 16481 prøver var positive for influensa. Det nasjonale influensasenteret ved FHI har analysert 2863 av de innsendte positive prøvene samt fyrtårnprøver. Av alle rapporterte positive prøver har 573 vært av H1-subtypen, 1397 av H3-subtypen, 7684 rapportert som bare influensa A-positiv (en blanding av A-positiv som ikke er testet for H1, og A-positiv som ble negative for H1 og som sannsynligvis var H3-virus), 1137 influensa B-Yamagata linje og bare 8 influensa B-Victoria linje. 5682 influensa B-virus var ikke typet videre.

Det er av stor betydning for overvåkingen å ha et velfungerende sentinelsystem som er fri for eventuelle skjevheter i data forårsaket av forskjeller i prøvetakning eller test-strategier. I det virologiske sentinelnettverket har legepraksiser over hele landet ('fyrtårnleger') en spesiell avtale med FHI om å sende prøver fra pasienter med klinisk influensa. Det er i dag for få aktive fyrtårnleger og interessenter bes derfor henvende seg til influensalaboratoriet for deltagelse i sentinelsystemet. Prøvene sendes til det Nasjonale Influenzasenteret for WHO ved FHI hvor de blir undersøkt for influensavirus. Påviste virus blir typet, subtypet, dyrket og rapportert internasjonalt. I år har influensalaboratoriet mottatt 263 fyrtårnprøver. Av disse var 10 H1-positiv, 69 H3-positiv, 49 B/Yamagata-positiv og ingen B/Victoria-positiv (figur 9).

Totalt er det fra et utvalg av alle innsendte viruspositive prøver blitt dyrket 368 (14,6%) virus ved FHI denne sesongen. 305 (12,1%) er genetisk karakterisert ved sekvensering. I overkant av hundre norske influensavirus ble oversendt til The Crick World Influenza Centre i London, som er WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza.



Figur 9: Subtypefordeling av influensavirus i fyrtårnprøver (venstre) og ikke-fyrtårnprøver fra klinisk mikrobiologiske avdelinger (høyre), sesongen 2014-2015 i Norge. Tall basert på subtyping ved det Nasjonale Influenzasenteret for WHO ved FHI.



Figur 10: Subtypefordeling på regions-nivå, sesongen 2014-2015 i Norge. Tall basert på subtyping av innsendte prøver fra mikrobiologiske laboratorier og fyrtårnleger, analysert ved det Nasjonale Influenzasenteret for WHO ved FHI. En influensas sesong er definert fra uke 40 til uke 20 det påfølgende år. Her er uke 21 til uke 38 tatt med siden det har vært flere tilfeller av influensa også i sommermånedene i Norge i år. Tidlig sesong er definert som uke 40-50, midt sesong som uke 51-11, sen sesong uke 12-20 og sommer uke21-39.

Influenza A(H1N1)pdm09

Det H1N1-viruset som sirkulerer nå er etterkommer av viruset som ble introdusert hos mennesker under pandemien i 2009. Dette viruset har gjort seg gjeldende hver influensas sesong siden pandemien, og regnes nå som et vanlig sesongvirus. Viruset har forandret seg relativt lite siden den gang og det har derfor ikke vært behov for å endre H1N1-vaksinekomponenten (A/California/07/2009) hverken forrige sesong (2014-15) eller for den kommende 2015/16-sesongen. De norske H1N1-virusene tilhører den genetiske gruppen 6B, i likhet med omtrent alle andre H1N1-virus globalt det siste året.

Det er funnet ett H1N1 virus, i uke 19, som er resistent overfor oseltamivir (Tamiflu™) (se avsnitt om Overvåking av resistens mot antivirale midler).

Influenza A(H3N2)

To forskjellige undergrupper av H3N2 virus har sirkulert i Norge i 2014-15 sesongen; gruppe 3C.2a og 3C.3b, hvor gruppe 3C.3b har vært den mest dominerende. 3C.3b-virusgruppen ligner H3N2-viruskomponenten i vaksinen for 2014-15, A/Texas/50/2012. Derimot er 3C.2a-virusgruppen antigenet forskjellig fra denne. Derfor er H3N2-komponenten i vaksinen for

kommende sesong forandret til å skulle inneholde et A/Switzerland/9715293/2013(H3N2)-lignende antigen (tilhører 3C.3a-gruppen). Denne gir bedre beskyttelse overfor både 3C.2a og 3C.3a H3N2 virusene. 3C.3a virus har ikke gjort seg gjeldende i Norge som det gjorde i Amerika denne sesongen.

Ett av de få norske 3C.3a virusene, fra foregående sesong, blir brukt internasjonalt som vaksinevirusreferanse

(http://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2015_south/en/).

Influenzavirus B

Siden 1970-tallet har det etablert seg to distinkte grupper av influensavirus type B, og disse har gradvis blitt mer og mer ulike hverandre. På grunn av dette vil nå immunitet mot den ene gruppen kun gi begrenset beskyttelse mot virus fra den andre gruppen. Det var nesten bare (>99%) B/Yamagata-virus som ble observert i landet denne sesongen, kun 8 B/Victoria virus ble påvist i slutten av sesongen og i løpet av sommerukene. Influenza B/Yamagata-virusene defineres i to forskjellige genetiske grupper, gruppe 2 og 3. Vi har i Norge kun hatt tilfeller av gruppe 3 virus denne sesongen. Denne gruppen virus anses å være antigen beslektet med viruset som var i vaksinen, men ligger enda nærmere det viruset som er i kommende sesongs vaksine. De få B/Victoria virusene vi har hatt har tilhørt forskjellige undergrupper av gruppe 1a. Det var veldig liten genetisk variasjon blant de norske influensa B-virusene.

Detaljerte genetiske analyser av virus i Norge finnes i den årlige WHO rapporten over sirkulerende influensavirus i forskjellige land, utarbeidet for Norge av influensasenteret ved FHI <http://www.fhi.no/dokumenter/8a784af727.pdf>

Overvåking av resistens mot antivirale medikamenter

Influenzavirusresistens overfor antivirale midler analyseres ved det nasjonale influensasenteret ved FHI. Analysen baserer seg på genetisk deteksjon av resistente mutasjoner og fenotypisk resistens måling ved fluorescens-basert neuraminidasehemmings-analyse. Blant de nesten 400 undersøkte virusene er det funnet ett virus, i uke 19, som er resistent overfor oseltamivir (Tamiflu™) med mutasjonen H275Y i virusets neuraminidase og en 400-fold reduksjon i sensitivitet overfor oseltamivir. Dette er det første funnet av resistens overfor neuraminidasehemmeren oseltamivir i Norge siden introduksjonen av pandemiviruset i 2009. Pasienten var poliklinisk og hadde ikke fått antiviral behandling eller vært på reise. Det resistente viruset ser ikke ut til å ha spredt seg videre i Norge. Ellers er alle virus undersøkt i Norge følsomme overfor oseltamivir (Tamiflu™) og zanamivir (Relenza™). I Europa forøvrig ligger antiviral resistens overfor både oseltamivir og zanamivir på mellom 1,6-2,5 %. Alle sirkulerende virus er derimot resistente overfor adamantaner, disse er derfor heller ikke brukt i behandling i Norge og de fleste andre land.

Virusresistens overfor antivirale midler i Norge overvåkes av FHI gjennom helseregisteret «Resistensovervåking av Virus i Norge» (RAVN sentralen). En utfyllende rapport over influensa antiviral resistens i Norge publiseres i toårs-rapporter (<http://www.fhi.no/helseregistre/ravn>). Detaljerte data finnes også i den årlige rapporten fra influensasenteret utarbeidet for WHO (<http://www.fhi.no/dokumenter/8a784af727.pdf>).

Sesonginfluensavaksine

Influensavaksinene for den nordlige halvkule inneholdt i sesongen 2014/2015 følgende tre virus:

- Et A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-lignende virus
- Et A/Texas/50/2012 (H3N2)-lignende virus
- Et B/Massachusetts/2/2012-lignende virus

Firevalent vaksine (LAIV) inneholdt i tillegg et B/Brisbane/60/2008-lignende virus.

Sesonginfluensavaksinen var, som tidligere, uten adjuvans. Vaksinene Fluarix (GlaxoSmithKline) og Vaxigrip (Sanofi Pasteur MSD) ble distribuert til anbefalte målgrupper.

Tilgjengelige influensavaksiner fra Folkehelseinstituttet til personer utenfor de anbefalte målgruppene var: Fluarix™ (GlaxoSmithKline), Vaxigrip™ (Sanofi Pasteur MSD), Influvac™ (Abbott) og Fluenz Tetra™ (Medimmune LLC). Fluenz Tetra™ er en levende svekket influensavaksine i form av nesenspray. Vaksinen er bare godkjent for bruk til barn fra 2-17 år.

Vaksinematch

De foregående tre årene gjorde WHO, som gjennom sin ekspertgruppe kommer med anbefalinger to ganger i året om sesonginfluensavaksinens sammensetning, kun helt minimale justeringer. I sesongen 2014-2015 så man imidlertid en vesentlig endring i de sirkulerende A(H3N2)-stammene og en noe mindre endring i B-stammen. Forrige sesong var dominert av A(H3N2) og i de fleste land sirkulerte ny variant av denne virustypen. Studier på vaksineeffekt viste at vaksinene ga liten beskyttelse mot denne varianten. Vaksineeffekten mot B-stammen fra disse studiene var moderat i de landene som hadde utbrudd av influensa B.

Som beskrevet i kapittel Virusovervåkning – oppsummering av sesongen, var A(H3N2) det vanligst forekommende viruset i 2014/15-sesongen også i Norge, etterfulgt av influensa B/Yamagata. Litt under halvparten av de karakteriserte A(H3N2)-stammene tilhørte altså den nye varianten som avviker fra den tilsvarende stammen i sesongens influensavaksine. For Norges del matchet årets vaksine dermed bedre med de sirkulerende stammene enn i mange andre land (bl.a. USA, Storbritannia), og man kan anta at vaksinen hadde moderat effekt.

Vaksineanbefalinger

Det var ingen endringer i anbefalingene for sesonginfluensavaksine sammenliknet med året før. Sesonginfluensavaksine ble anbefalt til personer i følgende målgrupper i sesongen 2014/2015:

- Alle fra og med fylte 65 år
- Beboere i omsorgsbolig og sykehjem
- Gravide etter 12. svangerskapsuke (2. og 3. trimester). Gravide i 1. trimester med annen tilleggsrisiko kan vurderes for vaksinasjon
- Barn og voksne med:
 - diabetes mellitus, type 1 og 2
 - kronisk lungesykdom (inkludert astma)
 - kronisk hjerte-/karsykdom, spesielt personer med alvorlig hjertesvikt, lavt minuttvolum eller pulmonal hypertensjon

- kronisk leversvikt
- kronisk nyresvikt
- kronisk nevrologisk sykdom eller skade, spesielt personer med nedsatt lungekapasitet
- nedsatt immunforsvar
- svært alvorlig fedme (BMI over 40)
- annen alvorlig og/ eller kronisk sykdom der influensa utgjør en alvorlig helserisiko, etter individuell vurdering av lege

I tillegg ble influensavaksine anbefalt til følgende grupper, som også kunne få vaksine til redusert pris (nytt av året):

- Helsepersonell som har pasientkontakt.
- Husstandskontakter til svært immunsupprimerte pasienter.
- Svinerøkttere og andre som har regelmessig kontakt med levende griser.

Antall distribuerte og antall kasserte doser i sesongen 2014/2015

I sesongen 2014/2015 ble det sendt ut til sammen 424 730 doser til målgruppene for influensavaksinasjon. Av disse dosene er 43 776 doser meldt kassert. Dette gir et maksimalt antall forbrukte doser til risikogruppene på 380 954 doser. Man har tidligere regnet med at ca. 20 % av befolkningen tilhører en risikogruppe, noe som ville tilsvare en teoretisk vaksinasjonsdekning i risikogruppene på 40 %. Resultater fra spørreundersøkelser de siste sesongene tyder imidlertid på at andelen personer i risikogruppene er vesentlig høyere, opp mot 30 %. Dersom dette er tilfelle vil den maksimale vaksinasjonsdekningen for risikogruppene som helhet være på ca. 25 %.

I tillegg til vaksine til målgruppene ble det samlet sendt ut 54 707 doser til privatmarkedet fra Folkehelseinstituttet og de øvrige legemiddelgrossistene. Det totale antallet influensavaksinedoser som teoretisk er forbrukt er dermed 435 661.

Vaksinasjoner utført sesongen 2014/2015 innmeldt i SYSVAK

Helsepersonell er pålagt å melde sesonginfluensavaksinasjon til SYSVAK såfremt den vaksinerte samtykker til dette. Muntlig samtykke dokumentert i journalen er tilstrekkelig.

Det totale antallet registrerte vaksinasjoner med influensavaksine i sesongen 2014/2015 i SYSVAK var per 23. september 218 945 doser influensavaksine gitt til 218 033 personer.

Av disse personene var 144 279 personer 65 år og eldre. 2506 personer var under 18 år.

Dekningstallene fra SYSVAK utgjør i overkant av 50 % av dosene som har vært tilgjengelig for bruk, noe som er en betydelig prosentvis økning fra i fjor. Antallet registrerte vaksinasjoner er imidlertid på omtrent samme nivå. Dette tilsier fremdeles en betydelig underrapportering av influensavaksinasjon. En økning i registreringen er helt avgjørende for å kunne overvåke influensavaksinasjonsdekningen på en tilfredsstillende måte.

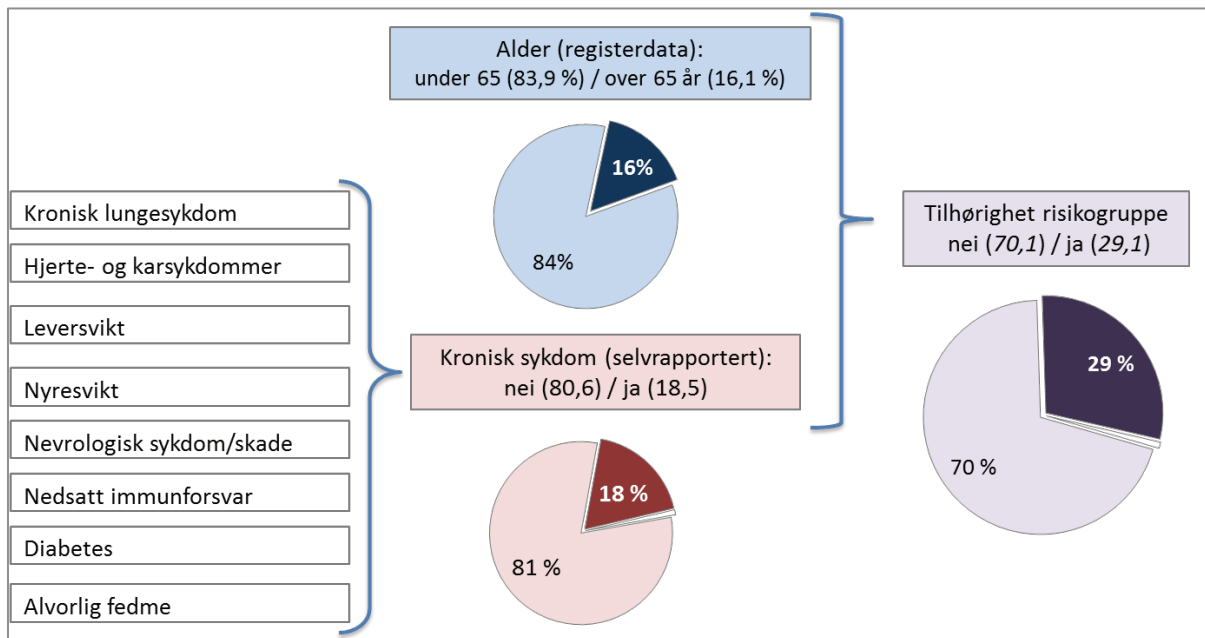
Vaksinasjonsdekning – spørreundersøkelse fra SSB

Statistisk sentralbyrå gjennomfører hvert kvartal en Reise- og ferieundersøkelse. På oppdrag fra Folkehelseinstituttet inkluderte SSB i 2. og 3. kvartal 2015 spørsmål om influensavaksinasjon. Intervjuobjektene ble blant annet spurt om tilhørighet i risikogrupperne for alvorlig influensa, om de arbeider i helsesektoren og har pasientkontakt, samt om de ble influensavaksinert sist sesong.

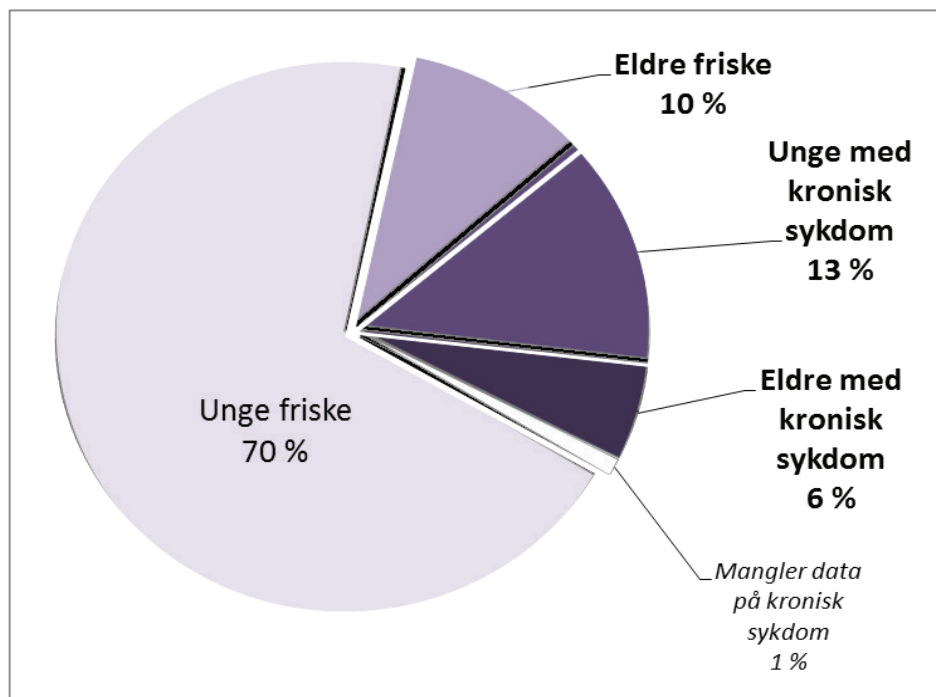
Av 4 000 inviterte i alderen 15-79 år fikk SSB intervju med nær 2 300 personer. Tallene er vektet slik at kjønns- og aldersfordelingen i utvalget er representativ for populasjonen.

Nær 12 % av utvalget svarer at de «arbeider i helsesektoren og har pasientkontakt».

Tilhørighet til risikogrupperne for alvorlig influensasykdom er i undersøkelsen målt ved registerdata for alder, samt selvrapportert kronisk sykdom i henhold til de sykdomsgrupper som anbefales årlig influensavaksine. Det er ikke spurt om graviditet. Resultatene forteller at 16 % av utvalget er 65 år eller eldre, mens 18 % oppgir én eller flere av de kroniske sykdommer det spørres om. Samlet sett er det 29 % som tilhører risikogrupperne på grunn av alder, kronisk sykdom, eller begge deler.



Figur 11: Tilhørighet til risikogrupperne i utvalget, etter henholdsvis alder over/under 65 år, selvrapportert kronisk sykdom, eller begge deler. Prosent av vektet utvalg.



Figur 12: Utvalgets fordeling etter risikoprofil. Prosjenter av vektet utvalg.

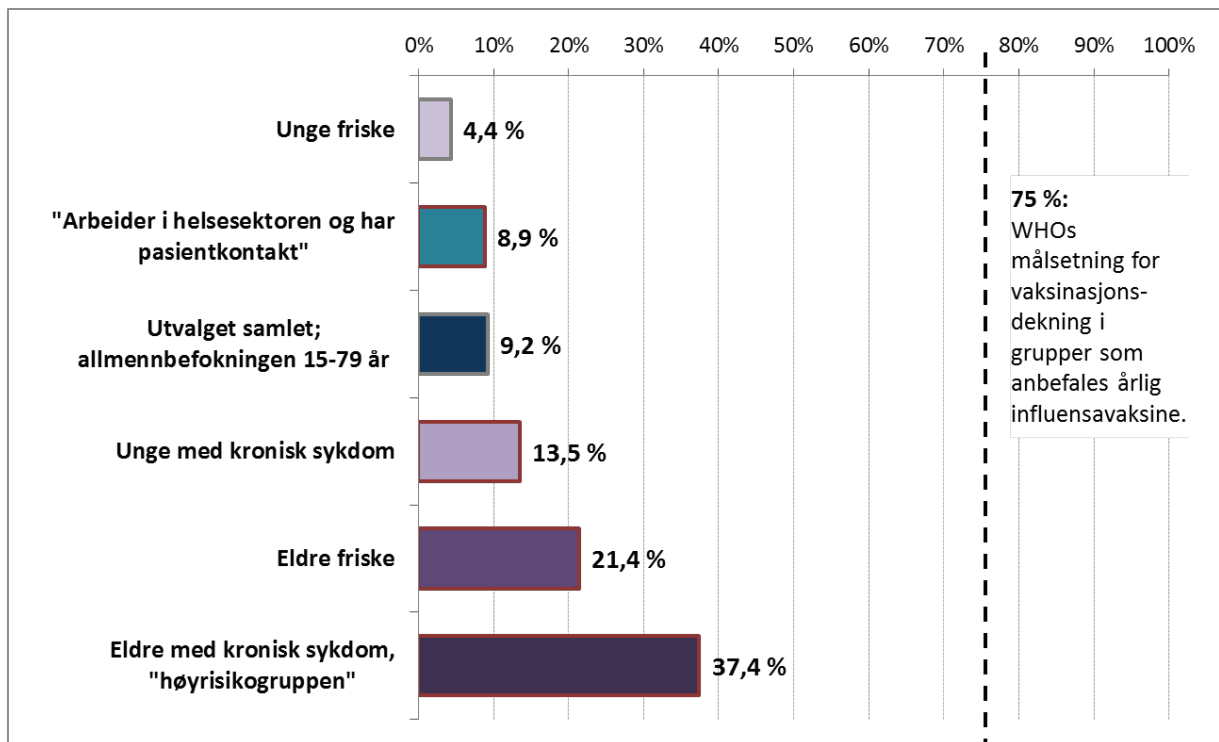
Tilhørighet til risikogrupperne kan også kategoriseres etter 4 ulike «risikoprofiler» (figur 12).

De under 65 år som ikke oppgir kronisk sykdom kan benevnes «unge friske», og de utgjør omtrent 70 % av utvalget. Blant de 29 % som tilhører risikogrupperne er den største gruppen de unge med kronisk sykdom (13 %). Deretter kommer de eldre friske (10 %), og til sist de eldre som oppgir kronisk sykdom, eller «høyrisikogruppen» (6 %).

Spørsmålet om influensavaksinasjon lyder som følger: «Har du vaksinert deg mot influensa i løpet av de siste 12 månedene?». I henhold til svargivingen i årets undersøkelse er vaksinasjonsdekningen i allmennbefolkningen (alder 15-79 år) på 9,2 %. Det tilsvarende tallet for de som i utvalget sier at de «arbeider i helsesektoren og har pasientkontakt» er noe lavere enn dette, blant disse er det 8,9 % som sier at de har tatt vaksinen for influensasesongen 2014/15.

Blant personer i alderen 65 år eller eldre svarer 26,9 % at de har tatt vaksinen, mot 20,6 % blant personer med kronisk sykdom (uavhengig av alder). For risikogrupperne samlet sett var det 21 % som sa at de tok influensavaksinen for sesongen 2014/15.

Figur 13 gir en oversikt over vaksinasjonsdekningen i henhold til ulike risikoprofiler, jamført med dekningsgraden for befolkningen generelt og blant personer som arbeider i helsesektoren og har pasientkontakt.



Figur 13: Selvrappert vaksinasjonsdekning siste 12 måneder i ulike grupper. *Prosent av vektet utvalg.*

Tallene fra denne undersøkelsen viser at vi i Norge er et godt stykke unna WHO's målsetning om 75 % vaksinasjonsdekning i risikogrupperne for alvorlig influensasjukdom, da kun én av fem i risikogrupperne sier at de tok vaksinen sist sesong. Vaksinasjonsdekningen er imidlertid høyere blant utvalgets eldre, og da særlig blant de som i tillegg har en av de aktuelle kroniske sykdommene.

Kunnskapsbasen for vaksineanbefalinger

Som et ledd i arbeidet med å styrke og systematisere kunnskapsbasen for FHIs virksomhet, initierte sykdomsprogrammet for influensa høsten 2013 en arbeidsgruppe som skal gjennomgå kunnskapsbasen for FHIs råd om influensavaksinasjon. Arbeidsgruppen ledes av Vaksineavdelingen og er sammensatt av representanter fra alle avdelinger som er involvert i influensarbeidet ved Smitteverndivisjonen.

Arbeidsgruppen skal vurdere følgende momenter:

- Effekt av influensavaksiner
- Egnethet av forskjellige influensavaksiner for ulike målgrupper
- Sikkerhet ved bruk av influensavaksiner
- Risikogrupper; revurdering av eksisterende og vurdering av å inkludere eventuelle nye (både sykdomsbyrde og effekt av vaksinasjon er momenter her)
- Andre grupper som vurderes for anbefaling av influensavaksinasjon

Arbeidsgruppen gjorde en gjennomgang av anbefalingene for sesonginfluensavaksinasjon og utarbeidet et utvidet notat for sesongen 2014/2015

(<http://www.fhi.no/dokumenter/ed738b6016.pdf>)

og et nytt notat er utarbeidet for sesongen 2015-16

(<http://www.fhi.no/dokumenter/34fd66a821.pdf>).

Høsten 2013 ble en ny type influensavaksine tilgjengelig på det norske markedet. Vaksinen (Fluenz Tetra™, nespray) inneholder levende, svekkede, kuldeadapterte influensavirus og er godkjent til barn i aldersgruppen 2-17 år. Arbeidsgruppen publiserte i 2014 en anbefaling for valg av ulike influensavaksiner til barn i risikogrupper (<http://www.fhi.no/dokumenter/0662e873e0.pdf>).

Utvidet overvåking av influensa

Overvåking av alvorlig influensa

Som en del av strategien for 2014-2018 arbeider FHI for å styrke influensaovervåkingen. Et overvåkingssystem for alvorlig influensa i spesialisthelsetjenesten vil være et viktig supplement til overvåkingen som foregår i primærhelsetjenesten, og vil gi et bredere bilde av sykdomsbyrden for influensa. Det ble derfor nedsatt en prosjektgruppe på FHI våren 2014 med det formål å utvikle et slikt overvåkingssystem.

Første ledd i dette arbeidet er innføringen av et laboratoriebasert overvåkingssystem for influensa hos pasienter i sykehus. Denne overvåkingen ble startet som et pilotprosjekt i uke 40 2014. I alt syv medisinsk-mikrobiologiske sykehuslaboratorier deltok med ukentlig rapportering av data gjennom influensasesongen. Et hovedformål var å skille mellom innlagte og ikke-innlagte pasienter. Prosjektet fungerte som en utvidelse av den ordinære virologiske influensaovervåkingen, og prøver fra totalt 36 007 pasienter ble inkludert gjennom hele sesongen. Dette representerte ca. 43 % av alle prøver som ble undersøkt virologisk for influensa samme periode. 19 249 av pasientene var innlagt i sykehus, og totalt 2679 av disse fikk påvist influensavirus. Flest influensapåvisninger hos innlagte ble gjort i uke 8 da også influensaforekomsten i befolkningen var på sitt høyeste. Tallene ble analysert etter influensatype (A eller B), aldersgruppe og geografi. Flertallet av de innlagte med påvist influensa var 60 år eller eldre. Influensa A-virus dominerte hos innlagte totalt sett, men man så en økning i influensa B-forekomst mot slutten av sesongen. Alle de 7 sykehuslaboratoriene som deltok var fra Sør- eller Midt-Norge, og virusfunnene blant de innlagte reflekterte mønsteret i virussirkulasjon i samme område.

Oppslutningen om rapporteringen var svært god fra laboratorienes side, og dataanalysen ga en verdifull første innsikt i sykdomsbyrden av alvorlig influensa i Norge. FHI ønsker derfor å videreføre overvåkingssystemet i samme form også kommende sesong. Etter hvert som sammenlikningsgrunnlaget (antall sesonger med overvåkingen) øker, vil disse tallene kunne gi nyttig informasjon om eventuell overhyppighet av influensarelaterte innleggelser inneværende sesong, og kan således være en indikator på alvorlighetsgraden av sykdommen i befolkningen.

Parallelt med den laboratoriebaserte overvåkingen arbeides det med å utvikle et mer omfattende system for overvåking av alvorlig influensa i spesialisthelsetjenesten på sikt.

EuroMOMO

European monitoring of excess mortality for public health action (EuroMOMO) er et europeisk nettverk, ledet av Statens Seruminstitut (SSI) i Danmark. EuroMOMO overvåker ukentlig, via matematisk modellering, totaldødelighet uavhengig av dødsårsak («all-cause mortality»), i europeiske land fordelt på aldersgrupper. Overvåkingen ble opprettet for å kunne fange opp store utslag i overdødelighet forårsaket av f.eks. influensapandemier eller epidemier eller perioder med ekstreme temperaturer. Muligheten til å utføre samlede analyser på dataene fra Europa øker sjansen for å detektere slike utslag. Da en slik overvåking vil være et supplement til influensaovervåkingen, ble det våren 2014 vedtatt at FHI skal gjenoppta sin deltakelse i EuroMOMO-nettverket. Fra og med midten av mai 2015 har FHI mottatt ukentlig oppdaterte dødelighetstall fra Folkeregistret, og rapportert videre til EuroMOMO. Overvåkingssystemet er anonymt, og inneholder ikke informasjon om dødsårsak. Historiske data f.o.m. 2008 muliggjør beregning av forventet dødelighet i befolkningen. På denne måten kan man beregne eventuelle avvik. Tallene fra denne overvåkingen vil inngå i ukesrapporten kommende influensasesong.

FluMOMO

FluMOMO er en matematisk modell som bygger på data fra EuroMOMO og som beregner hvor stor del av overdødeligheten i de enkelte land som kan skyldes influensa justert for effekten av temperatur. FluMOMO ledes også av SSI. FHI deltok for første gang i FluMOMO-prosjektet våren 2014. Estimater fra FluMOMO viste ingen betydelig overdødelighet fra influensa under sesongen 2013/2014 som for øvrig var en mild sesong. Influensasesongen 2014 / 2015 var vesentlig kraftigere, og FluMOMO-estimatene fra denne sesongen indikerer en viss influensa-relatert overdødelighet i aldersgruppen over 65 år. Dette sammenfaller med estimater fra flere andre europeiske land i samme periode.

Beredskap mot pandemisk influensa

En revidert utgave av nasjonal beredskapsplan mot pandemisk influensa ble oversendt til Helse- og omsorgsdepartementet 30.april 2014 fra Helsedirektoratet og Folkehelseinstituttet. Planen ble godkjent i Statsråd oktober 2014.

En prosjektgruppe med medlemmer fra Folkehelseinstituttet, Helsedirektoratet og Legemiddelverket har revidert planveileder for massevaksinasjon mot influensapandemi i kommuner og helseforetak. Prosjektgruppen er ledet av Folkehelseinstituttet ved Avdeling for vaksine. Den nye planveilederen tar utgangspunkt i planene for massevaksinasjon ved pandemisk influensa i kommuner og helseforetak fra 2008. I tillegg bygger den på Nasjonal beredskapsplan pandemisk influensa (2014), Meld. St. 16 (2012-2013) Beredskap mot pandemisk influensa og gjennomgangen av håndteringen av pandemien i 2009 (Direktoratet for samfunnssikkerhet og beredskap 2010). Det er også tatt hensyn til resultatene fra etatenes egne evalueringer av pandemihåndteringen og fra spørreundersøkelser gjennomført i 2010 blant kommuner og helseforetak. Planveilederen er sendt ut på høring og er planlagt ferdigstilt før nyttår.

De nye avtalene om levering av vaksine ved utbrudd av en influensapandemi, med tilhørende vaksinepreparater er omtalt i planveilederen og forutsetninger som følger av avtalene er innarbeidet. Avtalene med GlaxoSmithKline AS og Novartis Norge AS gjelder i 4 år fra 23. juni 2014 og sikrer hele befolkningen tilgang på vaksine ved en eventuell ny influensapandemi.

Reviderte pandemiveiledere for kommunehelsetjenesten og spesialisthelsetjenesten er under utarbeidelse hos Helsedirektoratet.

Medarbeidere fra Folkehelseinstituttet bidrar også til beredskapen mot pandemisk influensa på den internasjonale arenaen, f.eks. har instituttet et medlem i WHO's Advisory Group for Pandemic Influenza Preparedness (<http://www.who.int/influenza/pip/en/>), som gir WHO-direktøren råd om gjennomføringen av Framework for Pandemic Influenza Preparedness som er vedtatt av WHO's medlemsland.

Influensaforskning ved Folkehelseinstituttet

Den norske influensaundersøkelsen (NorFlu)

Prosjektleder: Lill Trogstad (FHI)

Mål:

Å undersøke eventuelle konsekvenser av å ha influensa og influensavaksinasjon i svangerskapet, for mor og barn.

Bakgrunn:

I 2009 ble befolkningen utsatt for et nytt pandemisk influensavirus A (H1N1) som førte til at flere unge ble syke, deriblant gravide kvinner. For å kunne undersøke eventuelle konsekvenser av å ha influensa i svangerskapet startet Folkehelseinstituttet opp forskningsprosjektet NorFlu. Infeksjon med pandemisk influensa kan ha både akutte og langsiktige konsekvenser for mors og barnets helse, samt barnets fremtidige utvikling. Influensa vaksinasjon er i stor grad trygt, men signaler om narkolepsi har varslet både samfunnet og fagmiljøet om mulige bivirkninger som rammer det sentrale nervesystemet, spesielt hos barn.

Under pandemien ble 3200 mødre og 3300 barn rekruttert til å delta i NorFlu, og 2600 biologiske prøver ble tatt fra mødrene og barna. Barna ble født i perioden mars 2010 til oktober 2010. I tillegg ble 1200 kvinner og barn rekruttert gjennom et samarbeidsprosjekt med Den norske mor og barn undersøkelsen (MoBa). Totalt har NorFlu dermed omtrent 4400 deltakende mødre og barn.

Fremdrift:

Vi undersøker nå effekt av influensa og vaksinasjon på mor og barn i deltakergruppen ved å kombinere data fra flere kilder. Vi henter opplysninger fra spørreskjemaer om infeksjon, vaksinasjon og barnets helse, og kobler mot helseregistre (Fødselsregisteret, MFR; vaksinasjonsregisteret, SYSVAK, og til meldesystemet for smittsomme sykdommer, MSIS). Resultater fra spørreskjemaene viser at ca 20 % av Norflu-deltakerne rapporterte at de hadde hatt influensa i svangerskapet og at 57 % ble vaksinert. 2 % av kvinnene brukte influensamedisiner i svangerskapet.

De første blodprøveanalysene viser at det er tilstrekkelig antistoff til å beskytte mot A(H1N1) sykdom i halvparten av blodprøvene fra mødrene. Vi studerer også samsvar mellom mengde spesifikke antistoff, samt antistoff subklasser hos mor og barnet ved fødsel blant kvinner som har hatt influensainfeksjon i svangerskapet. Analyser for å se på cellulær immunitet og sykdomsforløp pågår. Foreløpige funn tyder på at tilstedeværelse av bestemte celler (T-dreperceller) beskytter mot influensasymptomer hos gravide kvinner. Nivået av disse cellene kan muligens brukes som en indikator for å si noe om en gravid kvinnes risiko for utvikling av alvorlig influensasykdom. I tillegg har vi i samarbeid med universitetet i Columbia i USA utviklet en metode for å skille mellom influensainfiserte og vaksinerte personer. Dette er et nyttig verktøy ved mangel på gode opplysninger om sykdoms- og vaksinasjonshistorikk.

Analyser er også i gang for å se på om influensainfeksjon i svangerskapet påvirker fødselsvekt og for tidlig fødsel, eller har en innvirkning på barnets utvikling, mer spesifikt om eksponering av influensa i svangerskapet påvirker barnets temperament og motoriske ferdigheter ved 6 måneder.

Et viktig formål med NorFlu er å undersøke sammenhengen mellom pandemisk influensa og vaksinasjon i svangerskapet og kognitiv utvikling hos barna. Vi har i 2014/2015 gjennomført klinisk undersøkelse av 614 barna ved 4 årsalder. Barna har vært gjennom en 3,5 timers undersøkelse der det er blitt brukt standardiserte verktøy for å kartlegge kognitiv og motorisk utvikling. Samtidig ble nye blodprøver tatt til immunologiske analyser. Klinikdataene er nå under tilrettelegging for analyse.

Samarbeidspartnere:

FHI: Siri Håberg, Siri Mjaaland, Fredrik Oftung, Olav Hungnes, Kristian Waalen, Synnve Schjølberg, Kristian Tambs. Eksterne samarbeidspartnere: Columbia University (USA), La Jolla Institute for Allergy and Immunology (USA) og UiB.

Post docs: Miloje Savic, Ingrid Borren

NFR-Globvac prosjekt 2013-2017 - Bedret barnevaksinasjon og beredskap mot sesong og pandemisk influensa: betydning av cellulær immunitet

Prosjektleder: Siri Mjaaland (FHI)

Mål:

Antistoffer mot influensa beskytter mot etablering av infeksjon (målt i form av HI titer), mens nyere kunnskap indikerer at celle-mediert immunitet (CMI) spiller en viktig rolle for å redusere sykdommens alvorlighetsgrad. CMI retter seg mot konserverte områder av influensaviruset, dvs inducerer immunitet på tvers av virusstammer, i motsetning til antistoffer, som er rettet mot de variable overflatemolekylene, bare er effektive mot den spesifikke stammen de ble induisert av. Kartlegging nye immunresponser som korrelerer til beskyttelse er avgjørende for utvikling av universelle influensavaksiner. Ved bruk av bioinformatiske verktøy har vi først selektert optimaliserte paneler av peptider som representerer konserverte T-celle epitoper, for deretter å benytte disse som universelle biomarkører for å kartlegge CMI i et unikt humant biobank-materiale fra 1) vaksineforsøk med sesong- eller eksperimentelle vaksiner, 2) gravide kvinner og deres barn under 2009 pandemien og 3) ikke-vaksinerte etiopiske barn.

Resultater

1. *Universelle biomarkører for måling av kryssbeskyttende CD4 og CD8 T-celle responser*
Biblioteker av optimaliserte CD4 og CD8 T-celle epitoper ble selektert fra sesong og pandemiske influensastammer(1934-2009) fra Immune Epitope Database. Stimulering av celler med disse peptid panelene viste signifikante CD4 og CD8 T-celleresponser i friske donorer. Dette indikerer at disse peptidene evner å indusere universelle kryssreagerende immunresponser, og er derfor gode kandidater for bruk i universelle influensavaksiner.
2. Sesong, pandemiske og eksperimentelle vaksiner
 - a) Betydning av gjentatt versus enkelt vaksiner med trivalent inaktivert vaksine (TIV) i helsearbeidere
CD4, men ikke CD8 responser, ble opprettholdt i helsearbeiderne som ble vaksinert årlig, mens i helsearbeidere som bare fikk en enkelt vaksine, ble CD8-responsen opprettholdt. Dette kan indikere at gjentatt årlig vaksinasjon ikke opprettholder CD8 responser, som er viktig for å begrense alvorlighetsgraden ved klinisk sykdom.
 - b) Pandemisk H5N1 og H7N1 vaksine
Pandemisk H5 eller H7 vaksiner inducere kryssreaktive stilk-antistoffer og inducere økt respons med cytokiner fra CD4 T-hjelper celler etter en dose, men responsen økte ikke ytterligere etter andre dose. Dette indikerer at disse pandemiske vaksiner gitt med kun en dose kan være lovende universelle vaksine kandidater.
 - c) Universelle NA-vaksiner
Vaksinering med rekombinant neuraminidase (NA), et annet influensaoverflateantigen, inducere både homolog og heterolog beskyttelse. Dette indikerer at inkludering av NA i en universell vaksine kan gi økt beskyttelse mot flere influensastammer.

d) Levende attenuert influensavaksine (LAIV)

151 forsøkspersoner (2-59 år) ble rekruttert. LAIV induerte langvarige hukommelses T- og B-celleresponser i barn, som varte minst ett år etter vaksinasjon. Vi evaluerer nå vaksinenes evne til å induere kryssreaktive CD4 og CD8 T-celleresponser mot heterologe influensastammer, ved bruk av våre universelle biomarkører.

3. *Beskyttende immunresponser i gravide kvinner i løpet av 2009-pandemien*

Den norske influensakohorten (NorFlu) ble etablert i løpet av 2009 pandemien, og inkluderer mer enn 4000 mødre og barn. For 2600 av disse foreligger et fullstendig sett med biologiske prøver, spørreskjemadata og koplinger til registerdata for eksponeringer og utfall. Studier av antistoff og T-celleimmunitet i infiserte versus ikke-infiserte gravide kvinner viste at infiserte kvinner hadde høyere nivåer av influensaspesifikke CD8 T-celler enn ikke-infiserte. Kvinner med selv-rapporterte symptomer hadde lavere nivåer av influensaspesifikke CD8 T-celler, mens antistoffnivåer ikke kunne korreleres med grad av symptomer. Dette indikerer at CD8 T-celleresponser korrelerer bedre med beskyttelse mot klinisk sykdom enn antistoffnivå.

4. *Etiopiske barn*

Dette prosjektet følger friske barn over en periode på ett år, for å karakterisere T-celleresponser mot influensa i barn, samt vurdere om immunitet mot influensa kan beskytte mot sekundær bakteriell pneumoni. 107 barn ble rekruttert (mars-aug 2014) og den andre og siste innsamling av blodprøver er nylig avsluttet. I løpet av ett års observasjonsperiode hadde minst 66 barn minst et tilfelle av sykdom, der 20 var diagnostisert med pneumoni. Måling av antistoff og T-celle responser mot influensa, pneumokokker og andre respiratoriske patogener er gjennomført, og viser at omtrent 30 % av deltakerne hadde pre-eksisterende immunitet mot influensa A/B. Analyser av prøve nr. 2 er nå i gang.

Samlet representerer disse resultatene viktige bidrag for etablering av en universell kryssbeskyttende influensavaksine.

Samarbeidspartnere:

Rebecca Cox, UiB; Bjoern Peters, LIAI, USA; Abraham Asseffa, AHRI, Etiopia; Fredrik Oftung, Bjørn Haneberg, Lill Trogstad, Olav Hungnes, FHI.

Post.doc: Jennifer Dembinski

KG Jebsen Centre for research on influenza vaccines

Prosjektleder: Bjarne Bogen (UiO)

Mål:

Utvikle nye vaksiner som beskytter effektivt mot influensa i mennesker både typespesifikke vaksiner som raskt kan være tilgjengelige for befolkningen i tilfelle et plutselig pandemisk utbrudd, og også universelle vaksineformer, altså vaksiner som kan gi beskyttelse mot flere (eller alle) varianter av influensa

Bakgrunn:

Bjarne Bogen og hans forskergruppe ved Universitetet i Oslo, har tidligere utviklet et vaksinekonsept hvor antigen målstyres direkte til spesielle immunceller, et konsept som øker vaksineeffektiviteten betraktelig. Vaksinen injiseres i form av DNA, og ved applisering av små elektriske pulser vil dette tas opp av omkringliggende celler. Disse cellene produserer så selve vaksineproteinene som deretter målstyres direkte til riktig immuncelle. Det å målstyre en vaksine direkte til de cellene som vil gi best effekt er lovende for influensavaksinering, men like viktig er det å identifisere hvilken del av viruset som bør settes inn i vaksinen. Siri Mjaaland fra Folkehelseinstituttet har i mange år arbeidet med identifikasjon av proteinbiter som er felles for ulike typer influensa, og som derfor kombinert med selektiv målstyring til aktuelle immunceller kan bidra til utvikling av universelle influensavaksiner. Rebecca Cox er leder for Influenzasenteret ved Universitetet i Bergen, og har lang og omfattende erfaring med utvikling og klinisk utprøving av nye influensavaksiner. Sammen med Dag Kvale fra Oslo Universitetssykehus, som har lang erfaring med utprøving av nye medikamenter i mennesker, danner Bogen, Mjaaland og Cox et norsk kraftsenter for forskning på influensavaksiner. Denne positive samhandlingen av sterke forskningsgrupper fra Universitetet i Oslo, Universitetet i Bergen, Folkehelseinstituttet og Oslo Universitetssykehus er muliggjort gjennom det nye Jebsensenteret, og vil ventelig medføre et løft for norsk forskning på influensavaksiner.

Samarbeidspartnere:

Rebecca Cox (UiB), Dag Kvale (OUS), Siri Mjaaland (FHI).

Fremdrift:

i) Utvikle influensa DNA-vaksiner som virker i mus, ii) Videreutvikle dette til å virke i ildere, iii) og gris, iv) og ikke-humane primater samt mennesker, v) utvikle influensa DNA vaksiner mot aviære influensa, vi) utvikle universale influensa DNA-vaksiner som induserer bred beskyttende immunitet mot alle influensavirus, vii) initiere fase I kliniske studier hos mennesker.

EU-prosjekt (FP7): Universelle influensavaksiner (UNISEC 602012)**Mål:**

Et nettverk av 12 europeiske partnere skal samarbeide om utvikling av universelle influensavaksiner ved å koordinere ulike forsknings-aktiviteter knyttet til alle faser av utviklingsprosessen: Nye vaksinekonsepter, adjuvans, formuleringssystemer, dyremodeller, korrelater til beskyttelse og kliniske studier.

Bakgrunn:

Behovet for universelle influensavaksiner, som kan indusere kryssbeskyttende immunresponser mot flere ulike virusstammer, er stort både med hensyn på sesong -og pandemisk influensa. En rekke ulike konsepter for slik vaksinerings er etablert. De omfatter både induksjon av humoral og cellulær immunitet mot konserverte antigener og epitoper fra influensaviruset. Flere vaksine kandidater har oppnådd positive resultater i dyremodeller og kliniske studier. Noen slike konsepter og vaksine kandidater skal prøves ut i dette prosjektet, og nettverket omfatter kompetanse som dekker alle faser av utviklingsprosessen.

Fremdrift:

FHIs oppgaver er knyttet til utvikling og bruk av laboratoriebaserte korrelater til beskyttelse mot influensa. Metoder for å måle beskyttende immunitet basert på antistoffer og T-celler skal anvendes i forbindelse med kliniske studier. Standardiserte metoder for hemagglutinasjonstest (HI antistoffer), mikronøytralisering (MN antistoffer), multiplex-basert kvantitering av IgG (subklasser), og Elispot (IFN-g positive T celler) er etablert. Slike metoder skal brukes for å analysere klinisk materiale (serum og celler) fra et forsøk med en peptidbasert vaksine som inneholder konserverte T-celle epitoper (Flu-v fra SEEK). Protokoller for denne kliniske studien er etablert.

Prosjektmedarbeidere (FHI):

Fredrik Oftung, Siri Mjaaland, Lisbeth Næss, Kristian Waalen og Olav Hungnes.

Samarbeidspartnere i nettverket: Universitetet i Groningen (koordinator, Nederland), SEEK (UK), BiondVax Pharmaceuticals (Israel), Retroscreen Virology (UK), Statens Serum institutt (Danmark), Isconova AB (Sverige), Nasjonalt Institutt for Epidemiologi (Ungarn), Universitetet i Gøteborg (Sverige), NIBC/PHE (UK) og Robert Koch instituttet (Tyskland).

Registerbasert influensaforskning (RegFlu)

Prosjektleder: Siri Håberg (FHI)

Mål:

Å studere konsekvenser av influensa og vaksinasjon mot influensa ved hjelp av nasjonale registre og databaser.

Bakgrunn:

Etter pandemien i 2009 ble RegFlu startet for å studere konsekvenser av vaksinerings mot pandemisk influensa, influensasykdom og bruk av antiviralia, med hovedvekt på trygghet hos gravide (6). Prosjektet skulle også belyse ressursbruk ved forskning basert på nasjonale helseregistre. Etter hvert er prosjektet utvidet til å inkludere forskning på nevrologiske tilstander (også narkolepsi) etter influensa og influensavaksinerings, og også risiko for autoimmune tilstander som diabetes og cøliaki.

Samarbeidspartnere:

NIH (USA), Karolinska Institutet, UiO, UiB og NTNU.

Fremdrift:

Prosjektet har flere pågående delprosjekter og flere divisjoner ved FHI er involvert i prosjektet. Vi har mottatt oppdaterte data fra registrene og studerer konsekvenser hos den gravide og hos barnet etter infeksjon, medisinbruk eller vaksinerings i svangerskapet, Vi studerer også nevrologiske tilstander og utviklingsforstyrrelser etter disse eksponeringene. Flere artikler er under arbeid. Vi har søkt ytterligere finansiering fra NFR for å utvide prosjektet.

Forskning basert på overvåking og andre data fra FHI

Foruten de spesifikke forskningsprosjektene nevnt ovenfor, gjøres det også forskning basert på FHIs aktivitet innen influensaovervåking og andre løpende oppgaver og tjenester, ofte i samarbeid med grupper utenfor instituttet. Eksempler er forskning på influensa-assosiert overdødelighet, forhold rundt vaksinasjon, resistens mot antivirale midler, endringer i virus som kan føre til økt sykdomsfremkallende evne, og sårbarhet i befolkningen for influensavirus med potensiale til å forårsake pandemi. FHI er involvert i et internasjonalt modelleringsprosjekt som har som formål å kvantifisere den spatiale spredningen av influensaepidemier i Norge, Sverige og Danmark ved bruk av geografisk stratifisert ILI data samt laboratoriedata fra 1999 og fremover. Spesielt brukes data til å utforske synkronisering av epidemier i forhold til begynnelse og toppunkt og hierarkisk spredning (fra områder med høy befolkningstetthet mot områder med lav befolkningstetthet). Befolkningsmobilitet modelleres ved bruk av mobiltelefondata for å kunne studere potensielle effekter av bevegelser på mindre skala, og FHI har etablert et samarbeid med Telenor Norge.

Et modelleringsstudium ser på hvorvidt sykefravær kan redusere spredning i befolkningen og evaluerer de helseøkonomiske konsekvensene av tidlig fravær under sykdom og at færre ansatte drar på jobb under sykdom. FHI har utarbeidet en oversiktsartikkel om kunnskap om influensatransmisjon på arbeidsplasser. Artikkelen tar også for seg anbefalinger om sykefravær i europeiske land under 2009-pandemien og sesonginfluensa

Publikasjoner

Under er en samling av influensarelevante vitenskapelige publikasjoner hvor ansatte fra Folkehelseinstituttet har vært medforfattere. I tillegg er det oppført andre typer publikasjoner, brosjyrer og rapporter som er utgitt fra FHI.

Vitenskapelige publikasjoner i perioden 26.09.2014 – 09.10.2015

1. **Borggren M, Nielsen J, Bragstad K, Karlsson I, Krog JS, Williams JA, Fomsgaard A.** Vector optimization and needle-free intradermal application of a broadly protective polyvalent influenza A DNA vaccine for pigs and humans. *Hum Vaccin Immunother.* 2015 Aug 3;11(8):1983-90. doi: 10.1080/21645515.2015.1011987.
2. **Ghaderi S, Gunnes N, Bakken IJ, Magnus P, Trogstad L, Håberg SE.** Risk of Guillain-Barré syndrome after exposure to pandemic influenza A(H1N1)pdm09 vaccination or infection: a Norwegian population-based cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2015 May 26. [Epub ahead of print]
3. **Broberg E, Snacken R, Adlhoch C, Beauté J, Galinska M, Pereyaslov D, Brown C, Penttinen P; WHO European Region and the European Influenza Surveillance Network.** Start of the 2014/15 influenza season in Europe: drifted influenza A(H3N2) viruses circulate as dominant subtype. *Euro Surveill.* 2015 Jan 29;20(4). pii: 21023.
4. **Beauté J, Zucs P, Korsun N, Bragstad K, Enouf V, Kossyvakis A, Griškevičius A, Olinger CM, Meijer A, Guimar R, Prosenc K, Staroňová E, Delgado C, Brytting M, Broberg E.** Age-specific differences in influenza virus type and subtype distribution in the 2012/2013 season in 12 European countries. *Epidemiol Infect.* 2015 Oct;143(14):2950-8. Doi
5. **Laurie KL, Engelhardt OG, Wood J, Heath A, Katz JM, Peiris M, Hoschler K, Hungnes O, Zhang W, Van Kerkhove MD.** International Laboratory Comparison of Influenza Microneutralization Assays for A(H1N1)pdm09, A(H3N2), and A(H5N1) Influenza Viruses by CONSIZE. *Clin Vaccine Immunol.* 2015 Aug;22(8):957-64. doi:10.1128/CVI.00278-15. Epub 2015 Jun 24. PubMed PMID: 26108286; PubMed Central PMCID: PMC4519725.
6. **Ånestad G, Vainio K, Hungnes O** (2015) Does Virus Interference Account for the Multiple Epidemic Waves that are Characteristic of the 1918 Spanish Influenza and other Influenza Pandemics? . *J Anc Dis Prev Rem* 3:121. doi: 10.4172/2329-8731.1000121
7. **Per Magnus, PhD, MD; Nina Gunnes, PhD; Kari Tveito, MD, PhD; Inger J Bakken, PhD; Sara Ghaderi, PhD; Camilla Stoltenberg, MD, PhD; Mady Hornig, MD; Ian Lipkin, MD, PhD; Lill Trogstad, MD, PhD; Siri Håberg, MD, PhD.** Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. Accepted, Vaccine Oct 6th 2015.
8. **Klüwer B, Furuseth E, Trogstad L, Rydland KM.** Influenza vaccination in pregnancy. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2015 Feb 24;135(4):311-2. doi: 10.4045/tidsskr.15.0018. eCollection 2015 Feb 24. Norwegian.

9. **Dembinski, JL., Hungnes, O, Hauge, AG., Kristoffersen, A-C, Haneberg, B, Mjaaland, S.** Hydrogen peroxide inactivation of influenza virus preserves antigenic structure and immunogenicity, *J Virol Methods*. 2014 Oct;207:232-7.
10. **Savic, M, Dembinski, JL, Kim, Y, Tunheim, G, Cox, RJ, Oftung, F, Peters, B, Mjaaland, S.** Epitope specific T cell responses against influenza A in a healthy population (*In revision*, *Immunology*)

Rapporter, brosjyrer og andre publikasjoner

1. Ukentlige influensarapporter <http://www.fhi.no/influenza>
2. Tid for influensavaksine (brosjyre) 2014-2015 – bokmål og nynorsk
3. Influensavaksine til helsepersonell (brosjyre) 2014-2015 – bokmål og nynorsk
4. Informasjonsbrev om sesonginfluensavaksinasjon i svangerskapet – bokmål, nynorsk og engelsk
5. Norsk rapport til WHO's influensavaksinemøte september 2015.
<http://www.fhi.no/dokumenter/8a784af727.pdf>
6. Norsk rapport til WHO's influensavaksinemøte februar 2015.
<http://www.fhi.no/dokumenter/b9061cef85.pdf>
7. 2015-01-15 Rapport om influensaaktivitet og scenarier for sesongen 2014-15
<http://www.fhi.no/dokumenter/29ee7df97d.pdf>
8. Notat - målgrupper for influensavaksinasjon sesongen 2014/15
<http://www.fhi.no/dokumenter/ed738b6016.pdf>
9. Notat - målgrupper for influensavaksinasjon sesongen 2015/16
<http://www.fhi.no/dokumenter/34fd66a821.pdf>
10. Rapport om anbefaling av valg av type influensavaksine til barn i risikogrupper
<http://www.fhi.no/dokumenter/0662e873e0.pdf>

www.fhi.no

Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt
Oktober 2015
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no