



## **Vurdering af grundlaget for at indføre et gratis tilbud om influenzavaccination af børn i alderen 0-6 år**

Introduktion	2
Principper for indførelse af nye vacciner	3
Alvorlighed og hyppighed af influenza hos børn	4
Gavnlig virkning og sikkerhed ved influenzavaccination af børn	7
Effekt på befolkningsniveau ved vaccination af børn	11
Erfaring med influenzavaccination til børn	12
Forældres accept af influenzavaccination af børn	13
Indpasning i børnevaccinationsprogrammet	14
Økonomi	14
Samlet vurdering	15

## Introduktion

Sundhedsstyrelsen igangsatte i efteråret 2019 en Medicinsk Teknologivurdering (MTV) af influenzavaccination. MTV'en skal danne grundlag for Sundhedsstyrelsens faglige vurdering af at udvide tilbuddet om influenzavaccination, herunder vurdering af vaccination af børn i alderen 0-6 år mod influenza.

MTV'en undersøger i alt otte fokuserede spørgsmål, hvoraf følgende to omhandler børn:

- tilbud om influenzavaccination af raske børn under 2 år med en inaktiveret influenzavaccine (gives som injektion)?
- tilbud om influenzavaccination af raske børn i alderen 2-6 år med en levende svækket influenzavaccine (gives som næsespray)?

MTV'en behandler følgende temaer i relation til influenzavaccination hos børn:

- vurdering af alvorlighed og hyppighed af influenza hos børn
- vurdering af specifikke influenzavacciner
- evidensgennemgang af gavnlig effekt og sikkerhed ved influenzavaccination af børn
- sundhedsøkonomisk analyse
- analyse af målgruppens accept af et eventuelt vaccinationstilbud (fokus på børn)
- analyse af etiske overvejelser
- organisatoriske forhold

MTV'en har været i offentlig høring, og Sundhedsstyrelsen modtog fem høringssvar, herunder kommentarer fra Dansk Selskab for Almen Medicin (DSAM) og Dansk Pædiatrisk Selskab (DPS) til influenzavaccination af børn. Efterfølgende har der været opfølgende dialog med DSAM og DPS.

Derudover har MTV'en været i peer review hos hhv. Christian Wejse, afdelingslæge, ph.d., lektor (infektionsmedicinsk afdeling, Århus Universitets Hospital og Center for Global Health, Institut for Folkesundhed, Århus Universitet) samt Trine Kjær, professor (Danish Centre for Health Economics, Syddansk Universitet).

I dette notat opsamles fund fra MTV'en i relation til spørgsmålet om vaccination af børn i alderen 6 måneder til 6 år<sup>1</sup> og med udgangspunkt i de principper, Sundhedsstyrelsen normalt anvender i forbindelse med indførelse af nye vacciner.

---

<sup>1</sup> Der findes ingen godkendte vacciner til børn under 6 måneder, men influenzavaccination af gravide bidrager til beskyttelse af spædbørn efter fødslen.

## Principper for indførelse af nye vacciner

Sundhedsstyrelsen vurderer løbende, om både nye og eksisterende vacciner skal indføres i det danske børnevaccinationsprogram. Vurderingerne tager ofte udgangspunkt i ændrede sygdomsmønstre eller godkendelse af nye vacciner. Beslutningsgrundlaget for at til- eller fravælge programvacciner er faglige gennemgange, hvor Sundhedsstyrelsen vurderer en række aspekter, som vaccinerne effekt og skadevirkninger, målgruppens holdning til at indføre vaccinen, etiske overvejelser og sundhedsøkonomiske konsekvenser. De faglige vurderinger vil typisk være udformet som en Medicinsk Teknologivurdering (MTV).

Mange vacciner i børnevaccinationsprogrammet beskytter mod sygdomme, som i udgangspunktet var sjældne, men hvor risikoen for alvorlig sygdom og død er meget høj, hvis barnet bliver smittet (fx haemophilus influenzae serotype b). Andre vacciner beskytter mod infektionssygdomme, som tidligere var hyppige hos børn, og hvor den relative risiko for alvorlig sygdom og død er mindre, men hvor smittens udbredelse medførte, at et relativt stort antal børn hvert år blev ramt af alvorlig sygdom (fx mæslinger). Endelig har det haft betydning ved indførelsen af nye vacciner, at vaccination af raske børn kan føre til øget flokimmunitet, så sårbare børn og voksne, som ikke kan vaccineres eller ikke har fuld effekt af vaccination, beskyttes indirekte.

Forud for indførelsen af nye vacciner foretager Sundhedsstyrelsen en grundig vurdering baseret bl.a. på en gennemgang af dokumentation for virkningen af den pågældende vaccine, den potentielle vaccinationsmålgruppes holdninger til at blive vaccineret, tilpasningen til allerede eksisterende vaccinationstilbud, mv., jf. kriterierne nedenfor.

Som udgangspunkt anbefaler Sundhedsstyrelsen ikke at vaccinere imod en sygdom, blot fordi der findes en vaccine på markedet eller alene af samfundsøkonomiske eller politiske hensyn. Som national myndighed giver Sundhedsstyrelsens heller ikke anbefaling i den konkrete situation, som f.eks. om der hos det enkelte barn er særlige forhold, der taler for eller imod vaccination.

Grundlaget for Sundhedsstyrelsens anbefaling både til beslutningstagere (om at indføre ny vaccine i børnevaccinationsprogrammet), til borgere (om at modtage vaccinationstilbud) og til sundhedspersonale (om at give vaccinationstilbud til målgrupper) er derimod et befolkningsperspektiv, som baseres på en faglig vurdering af, hvorvidt et generelt vaccinationstilbud til hele eller dele af en børneårgang vil fremme folkesundheden på en sikker, effektiv og retfærdig måde.

- **Alvorlighed og hyppighed af sygdommen.** Sygdommen, der vaccineres imod, skal have en vis alvorlighed og hyppighed for at retfærdiggøre risikoen for eventuelle bivirkninger hos ellers raske børn.
- **Bred erfaring med vaccinen blandt børn.** Vaccinen skal være afprøvet på større grupper af børn for at sikre vaccinen effekt og sikkerhed for den vaccinerede.

- **Gavnlig virkning i forhold til eventuelle bivirkninger.** Der skal være tilstrækkelig dokumentation for, at fordelene ved den sygdomsforebyggende og sundhedsfremmende effekt af vaccinen overstiger risiko for bivirkninger.
- **Interaktioner og indpasning i vaccinationsprogrammet.** Den nye vaccine i programmet må ikke påvirke andre vacciner negativt (give interaktioner) eller give uønskede økologiske effekter (at den mikroorganisme, man vaccinerer imod, erstattes af andre).
- **Forældres accept.** Den nye vaccine, såvel som det samlede børnevaccinationsprogram, skal være acceptabelt for forældrene.
- **Økonomi.** Indførelse af vaccinen skal være økonomisk rimelig, så udgifter til vaccination er rimelige sammenholdt med den potentielle gevinst.

I det danske børnevaccinationsprogram vejer alvorlighedskriteriet som udgangspunkt tungt. Det vil sige, at vacciner tilbydes med det formål at forebygge sygdomme med en væsentlig sygelighed og evt. dødelighed, og de to kriterier – alvorlighed og hyppighed af sygdommen samt dokumentationen for gavnlig effekt og skadevirkninger ved vaccination – vejer særligt tungt i den sundhedsfaglige vurdering. Alvorligheden og hyppigheden af den sygdom, der vaccineres imod, er især relevant i forhold til den målgruppe, der skal tilbydes vaccination. Effekten af at vaccinere den pågældende målgruppe på forekomsten af sygdommen i den øvrige befolkning, herunder eventuelt specifikke sårbare grupper, vil imidlertid også blive tillagt vægt, såfremt der findes et væsentligt potentiale for at fremme folkesundheden.

Dette notat gennemgår ovenstående principper med udgangspunkt i fundene i MTV'en.

## Alvorlighed og hyppighed af influenza hos børn

Risikoen for at blive smittet med influenza varierer meget fra sæson til sæson og afhænger af graden af samfundssmitte og hvilke influenzatyper, der cirkulerer. Børn rammes oftere af influenza end voksne, og det vurderes, at det i høj grad er smitte blandt børn, der holder influenza i omløb i befolkningen. Det skyldes, at børnene har en lavere immunitet over for influenza, da de ikke i samme grad har været eksponeret for influenzavirus som voksne.

Førskole- og skolebørn smittes hyppigst, og det vurderes, at 30-50 % af dem bliver smittet under en epidemi. Samtidig udskiller børnene virus i længere tid og i større mængder end voksne, og de udgør derfor en væsentlig smitekilde i forhold til overførsel af smitte til resten af befolkningen.

Hos langt de fleste børn er influenza en mild infektion med et ukompliceret forløb, men hos en lille andel af de smittede børn kan der opstå respiratoriske komplikationer i form af akutte nedre luftvejsinfektioner (viruslungebetændelse eller sekundær bakteriel lungebetændelse) eller forværring af astma. I værste fald kan barnet udvikle akut lungesvigt (Akut Respiratorisk Distress Syndrom, ARDS) eller blodforgiftning (sepsis), og influenza kan derfor i ganske få tilfælde udvikle sig til en livstruende sygdom hos børn.

Risikoen for influenzakomplikationer er størst hos børn under 2 år, især hos børn under 6 måneder, og hos børn med sygdomme, der øger risiko for alvorlig influenzasygdom. Hyppigheden af alvorlig influenzasygdom hos børn i en given sæson vil primært afspejle sig i antallet af influenzarelaterede indlæggelser blandt børn og sekundært i antallet af influenzarelaterede dødsfald.

### ***Influenzarelaterede indlæggelser blandt børn i Danmark***

Der er begrænset viden om omfanget og alvorligheden af influenzarelaterede indlæggelser hos børn i Danmark, og der findes ingen opgørelser over fordelingen mellem raske børn og børn med underliggende risikofaktorer. Nedenfor ses en opgørelse over antallet af indlagte børn med influenza i de seneste fem influenzasæsoner sammenlignet med den øvrige befolkning (Tabel 1). Det skal bemærkes, at tærsklen for indlæggelse ved høj feber er lavere for små børn end for større børn og voksne, og mange børn vil blive indlagt til en vurdering, uden at der nødvendigvis er tegn på alvorlig eller kompliceret influenzasygdom. Samtidig er der dog forskningsmæssig konsensus om, at børn under fem år har en øget risiko for influenzakomplikationer sammenlignet med ældre børn, og at risikoen øges, jo mindre barnet er. Det er derfor vanskeligt at vurdere alvorlighedsgraden ud fra antallet af indlæggelser hos børn alene, uden at der også er inkluderet data om varighed af indlæggelse og behandlingsniveau. Når antallet af indlæggelser sammenlignes på tværs af aldersgrupper, er det derfor med forbehold for, at det alene er hyppigheden af indlæggelser og ikke graden af alvorlighed, som kan sammenlignes.

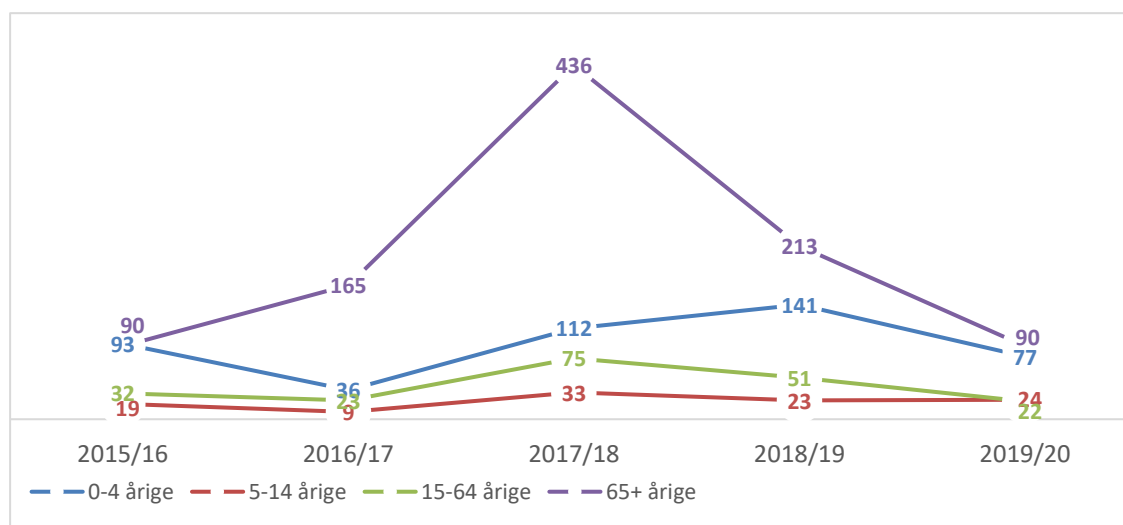
Af tabel 1 ses det, at hyppigheden af influenzarelaterede indlæggelser hos de 0-4 årige børn i de seneste fem sæsoner varierer fra 36 til 141 indlæggelser per 100.000 børn (eller i totale antal fra 107 til 429 indlagte børn), og at flere børn i aldersgruppen 0-4 år indlægges sammenlignet med ældre børn samt voksne under 65 år. I nogle sæsoner er hyppigheden af influenzarelaterede indlæggelser hos de 0-4 årige og 65+ årige relativt tæt på hinanden, men oftest er hyppigheden af indlæggelser væsentligt højere hos de 65+ årige.

*Tabel 1: Antallet af indlagte med influenza i Danmark i de seneste 5 influenzasæsoner (positiv influenzatest fra 4 dage før eller under indlæggelse)*

Indlagte per sæson	0-4 årige		5-14 årige		15-64 årige		+65 årige	
	Antal (%)	per 100.000	Antal (%)	per 100.000	Antal (%)	per 100.000	Antal (%)	per 100.000
2015/16	273 (0,09)	93	127 (0,02)	19	1167 (0,03)	32	968 (0,09)	90
2016/17	107 (0,04)	36	59 (0,01)	9	841 (0,02)	23	1803 (0,16)	165
2017/18	338 (0,11)	112	215 (0,03)	33	2782 (0,08)	75	4771 (0,44)	436
2018/19	429 (0,14)	141	147 (0,02)	23	1896 (0,05)	51	2415 (0,21)	213
2019/20	238 (0,08)	77	152 (0,02)	24	834 (0,02)	22	1068 (0,09)	90

Data på antallet af indlagte personer med influenza (laboratorieverificeret) i de seneste 5 sæsoner (uge 40 til uge 20) er leveret af SSI d. 4/5 2021. Til beregning af incidensen dvs. antal influenzarelaterede indlæggelser i en sæson i forhold til hele populationen (angivet i % og antal tilfælde per 1000 personer) benyttes aldersinddelt befolkningstal fra Danmarks statistik fra første kvartal i hhv. 2016, 2017, 2018, 2019 og 2020.

Figur 1: Antal indlæggelser per 100.000 personer fordelt på sæson og aldersgrupper



### Influenzarelateret dødelighed i Danmark

I Danmark er den influenzarelaterede dødelighed størst blandt personer, der er fyldt 65 år, og meget lille hos børn (Tabel 2). Den influenzarelaterede dødelighed i en given sæson udregnes som observeret dødelighed i befolkningen fratrukket den forventede dødelighed. Dødeligheden sammenholdes med oplysninger om influenzaaktiviteten og antallet af laboratorieverificerede influenzatilfælde i den pågældende sæson. På den måde kan det estimeres, hvor stor en del af dødeligheden, som er relateret til influenza, og uregistrerede influenzarelaterede dødsfald indgår også i beregningen.

Tabel 2: Den kumulerede influenzarelaterede dødelighed for vintersæsonerne 2015/16 til 2019/20 inddelt på aldersgrupper<sup>2</sup>.

Sæson	0-14 år		15-44 år	
	Antal dødsfald	Antal dødsfald per 100.000 person-år	Antal dødsfald	Antal dødsfald per 100.000 person-år
2015/16	14 (0; 27)	2,2 (0,1; 4,3)	5 (-9; 19)	0,4 (-0,7; 1,4)
2016/17	28 (12; 45)	4,7 (2,0; 7,4)	1 (-3; 5)	0,0 (-0,3; 0,3)
2017/18	17 (4; 30)	2,8 (0,6; 5,0)	24 (3; 45)	1,8 (0,2; 3,3)
2018/19	0 (-1; 1)	0,0 (-0,1; 0,1)	10 (-2; 22)	0,7 (-0,2; 1,6)
2019/20	5 (-6; 15)	0,8 (-1,0; 2,6)	12 (0; 25)	0,9 (0,0; 1,8)
Sæson	45-64 år		65-74 år	
	Antal dødsfald	Antal dødsfald per 100.000 person-år	Antal dødsfald	Antal dødsfald per 100.000 person-år
2015/16	94 (36; 153)	9,7 (3,7; 13,2)	68 (11; 125)	16,4 (2,7; 30,0)
2016/17	11 (-26; 47)	1,1 (-2,7; 13,3)	65 (6; 124)	15,9 (1,4; 30,4)

<sup>2</sup> Fra uge 40 til uge 20 (baseret på data opgjort i uge 26). Konfidensinterval er angivet som  $\pm 2$  z-scores. Den estimerede influenzarelaterede dødelighed er beregnet af Statens Serum Institut (SSI), og er tilgængelige på SSI's hjemmeside (<https://www.ssi.dk/sygdomme-beredskab-og-forskning/sygdomsovervaagning/d/overvaagning-af-doedelighed>). En influenzasæson defineres som uge 40 til uge 20 det efterfølgende år

<b>2017/18</b>	156 (94; 218)	16,3 (9,8; 22,7)	161 (92; 229)	39,2 (22,5; 56,0)
<b>2018/19</b>	77 (25; 129)	8,0 (2,6; 5,0)	167 (116; 217)	40,8 (28,4; 53,2)
<b>2019/20</b>	76 (24; 127)	7,8 (2,5; 15,6)	30 (-10; 70)	7,4 (-2,5; 17,4)
<b>Sæson</b>	<b>75-84 år</b>		<b>≥ 85 år</b>	
	Antal dødsfald	Antal dødsfald per 100.000 person-år	Antal dødsfald	Antal dødsfald per 100.000 person-år
<b>2015/16</b>	156 (75; 237)	74,3 (35,5; 113,1)	128 (25; 231)	11,9 (6,4; 17,5)
<b>2016/17</b>	186 (98; 274)	88,0 (46,2; 129,7)	188 (73; 303)	10,3 (4,4; 16,2)
<b>2017/18</b>	575 (488; 661)	260,0 (221,0; 299,0)	655 (548; 762)	44,2 (39,1; 49,4)
<b>2018/19</b>	82 (15; 148)	35,1 (6,4; 63,9)	83 (20; 145)	8,5 (4,5; 12,5)
<b>2019/20</b>	13 (-21; 48)	5,3 (-8,7; 19,4)	33 (-17; 83)	0,7 (-1,6; 3,1)

Hos børn i alderen 0-14 år ses der en betydelig variation i den estimerede influenzarelaterede dødelighed fra sæson til sæson, hvor medianen svarer til sæsonen 2015/16 med 2,2 (0,1-4,3) influenzarelaterede dødsfald per 100.000 person-år eller i absolutte tal 14 (0; 27) dødsfald (Tabel 2). Som det ses af tabellen, er der en stor spredning på estimaterne og brede konfidensintervaller, hvilket afspejler, at influenzaaktiviteten er meget forskellig fra sæson til sæson, og at der er stor usikkerhed på estimaterne. Statens Serum Institut har valgt ikke at foretage en yderligere aldersopdeling hos børn, idet usikkerheden i så fald vil blive endnu større. Det er desuden væsentligt at understrege, at der er tale om en beregnet dødelighed.

Ligesom med indlæggelser findes der ingen opgørelser, som viser fordelingen mellem dødsfald hos børn, som i udgangspunktet er raske, og børn med underliggende risikofaktorer, men tidligere studier har vist, at der er en signifikant højere risiko for alvorligt, indlæggelseskrævende forløb af influenza blandt børn med underliggende kronisk sygdom.

Som det fremgår af tabellen, er antallet af dødsfald pr. 100.000 personer for de 0-14-årige generelt lav sammenlignet med voksne, som er fyldt 45 år og ældre, mens den imidlertid i de fleste sæsoner er højere hos 0-14-årige end hos 15-44-årige.

### **Børn i øget risiko for alvorlig influenzasygdom**

Den eksisterende viden om risikofaktorer i forhold til alvorlig influenzasygdom hos børn stammer især fra kohortestudier fra influenzapandemien i 2010/11. Et systematisk review publiceret i 2015 viser, at neurologiske sygdomme, præmatur fødsel, seglcelle-sygdom, immunosuppression, diabetes og alder under to år giver en øget risiko for influenzarelateret indlæggelse, mens astma og overvægt ikke kunne identificeres som risikofaktorer<sup>2</sup>.

## **Gavnlig virkning og sikkerhed ved influenzavaccination af børn**

### **Godkendte vacciner**

De influenzavacciner, der er godkendt til brug i Danmark, er enten vurderet af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og efterfølgende godkendt af Europa Kommissionen eller vurderet og godkendt af Lægemiddelstyrelsen gennem EU's mutual recognition procedure

(MRP). For at et lægemiddel kan godkendes, kræver det, at det er afprøvet i kliniske forsøg med frivillige forsøgspersoner, hvor virkning og bivirkninger dokumenteres systematisk. Lægemidler kan kun godkendes, hvis lægemiddelmyndighederne vurderer, at fordelene ved brug af lægemidlet opvejer bivirkningerne.

Flere vacciner er godkendt til brug hos børn i Danmark, og en fyldestgørende liste fremgår af MTV'ens kapitel 3.

Nedenfor er anført bivirkningsprofiler for de vacciner, som på nuværende tidspunkt markedsføres i Danmark, samt vacciner som indgår i den medicinske teknologivurdering. Der er tale om de 4-valente vacciner VaxigripTetra® (godkendt til brug hos børn på 6 måneder til 17 år) og Influvac Tetra® (godkendt til børn på 3-17 år) og den levende svækkede 4-valente vaccine Fluenz Tetra® (godkendt til brug hos børn i alderen 2-17 år). Den levende svækkede vaccine må ikke gives til børn, som er immunsupprimerede eller til børn med astma, som i stedet skal tilbydes en almindelig inaktiveret vaccine.

### **Effekt og sikkerhed ved influenzavaccination af børn**

Den proces, der anvendes til at gennemgå og vurdere kvaliteten af evidensen i MTV'en, bygger på GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) metoden. I MTV af influenzavaccination er undersøgt nedenstående udfaldsmål, og i nærværende afsnit opsummeres de relevante fund. For en detaljeret gennemgang henvises til MTV'ens kapitel 4.

#### *Børn under 2 år*

MTV'en undersøgte effekten af vaccination af børn i alderen 6 måneder til 2 år med en inaktiveret influenzavaccine.

Der blev fundet god evidens for, at vaccination med en inaktiveret influenzavaccine til børn i alderen 6 måneder til 2 år reducerer antallet af laboratorieverificeret influenza med 50 influenzatilfælde per 1.000 vaccinerede børn sammenlignet med placebo eller med 33 tilfælde per 1.000 vaccinerede børn sammenlignet med en anden vaccintype. Tiltroen til estimatet var moderat til højt og baserede sig på to randomiserede studier.

Der kunne i evidensgennemgangen ikke påvises en reduktion i antallet af indlæggelser hos influenzavaccinerede børn (baseret på tre randomiserede kontrollerede studier (RCT)). Resultaterne i forhold til antibiotikaforbrug var inkonsistente, idet ét studie, som sammenlignede med placebo, ikke kunne påvise en effekt, mens et andet studie, som sammenlignede med en anden vaccintype, indikerede, at antibiotikaforbruget var reduceret, idet der var 33 færre per 1000 børn, som blev behandlet med antibiotika i gruppen af børn, som var influenzavaccineret. Tiltroen til estimatet er lav.

Der kunne heller ikke påvises en indirekte effekt af influenzavaccination i forhold til sygdom hos familiemedlemmer, selvom resultatet skal tages med forbehold, idet det stammer fra et enkelt studie, og tiltroen til estimatet er lavt.



Det var ikke muligt at finde evidens vedrørende laboratorieverificerede influenzaindlæggelser eller influenzalungebetændelse.

### *Børn i alderen 2-6 år*

Børn i alderen 2-6 år blev vurderet i forhold til tilbud om vaccination med en levende svækket intranasal influenzavaccine.

Evidensgennemgangen viste en estimeret reduktion på 154 tilfælde af laboratorieverificeret influenza per 1.000 influenzavaccinerede børn. Resultaterne baserede sig på 4 randomiserede studier, og tiltroen til estimatet var moderat.

Der blev desuden fundet evidens for reduktion af nedre luftvejsinfektioner (samlet estimat for pneumoni, bronkitis og hvæsende vejrtrækning) med 19 færre per 1.000 influenzavaccinerede børn baseret på to randomiserede studier. Tiltroen til estimatet var moderat.

Resultaterne vedrørende dødsfald, alle indlæggelser og antibiotikaforbrug var usikre, og der kunne ikke drages konklusioner om disse. Resultater vedrørende dødelighed og alle indlæggelser stammede fra ét observationelt studie og kunne ikke inkluderes i en metaanalyse.

Det var ikke muligt at finde evidens vedrørende udfaldsmålene laboratorieverificerede influenzaindlæggelser og reduktion i sygdom, indlæggelser og dødelighed relateret til andre risikogrupper.

### **Sikkerhed**

De 4-valente vacciner InfluvacTetra® og VaxigripTetra® er godkendt af Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og af Lægemiddelstyrelsen til vaccination af hhv. børn på 3-17 år og børn fra 6 måneder til 17 år. Sikkerhedsstudierne for vaccinerne er beskrevet i produktresuméerne. For alle aldersgrupper er smerte på vaccinationsstedet den hyppigste lokale bivirkning – øvrige bivirkninger fremgår af tabellen nedenfor.

Den levende svækkede 4-valente vaccine (Fluenz Tetra®) er godkendt til vaccination af børn i alderen 2-17 år. Den mest almindelige bivirkning ved Fluenz Tetra® observeret i kliniske studier er tilstoppet næse/forkølelse. Vaccinen må ikke gives til børn, der er allergiske over for de aktive stoffer eller et af de andre indholdsstoffer i vaccinen, gentamicin (en type antibiotika) eller for æg eller æggeproteiner. Vaccinen bør desuden ikke gives til børn med alvorligt svækket immunforsvar (fx børn med akut leukæmi) eller børn, der behandles med immunhæmmende medicin (fx højdosis kortikosteroider), eller med salicylater. Fluenz Tetra® bør desuden ikke gives til børn med svær astma eller kompromitteret vejrtrækning.

Nedenfor ses bivirkningsprofilerne, som de fremgår af vaccinerne produktresuméer.

<b>Bivirkninger ved InfluvacTetra®* (børn og unge 3-17 år)</b>	
Meget almindelige (≥1/10)	3-5 år: dødsighed, appetitløshed, irritabilitet, lokale reaktioner ved indstiksstedet (smerter, rødme, hævelse, hård infiltration (induration)). 6-17 år: hovedpine, mave-tarm symptomer, muskelsmerter, træthed, utilpashed, lokale reaktioner ved indstiksstedet (smerter, rødme, hævelse, hård infiltration (induration)).
Almindelige (≥1/100 til <1/10)	3-5 år: feber, diarré, opkastning, svedeture, blodudtrædning ved indstiksstedet. 6-17 år: feber, ledsmerter, kulderystelser, svedeture, blodudtrædning ved indstiksstedet.
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Forbigående nedsat antal blodplader, forbigående lymfekirtelhævelse, allergiske reaktioner der i sjældne tilfælde har ført til shock, lokal blodkarshævelse (angioødem), nervesmerter, føleforstyrrelser, feberkramper, neurologiske forstyrrelser (såsom hjerne-rygmarvsbetændelse, nervebetændelse og Guillain-Barré syndrom), blodkarsbetændelse (vaskulitis) i meget sjældne tilfælde med forbigående nyrepåvirkning, generaliserede hudreaktioner omfattende kløe, nældefeber eller uspecifikt udslæt.
* Bivirkningsprofilen er delvist baseret på studier og erfaring efter markedsføring med den tilsvarende 3-valente vaccine Influvac.	
<b>Bivirkninger ved VaxigripTetra® (børn og unge 6 måneder-17 år)</b>	
Meget almindelige (≥1/10)	6-35 måneder: Hovedpine <sup>2</sup> , muskelsmerter <sup>3</sup> , opkastning, irritabilitet <sup>4</sup> , appetitløshed <sup>4</sup> , reaktioner på indstiksstedet (smerter, rødme), feber, unormal gråd <sup>5</sup> , dødsighed <sup>5</sup> . 3-17 år: Hovedpine, muskelsmerter, utilpashed, skælven <sup>1</sup> , reaktioner på indstiksstedet (smerter, hævelse, rødme <sup>1</sup> , hård infiltration (induration)) <sup>1</sup> .
Almindelige (≥1/100 til <1/10)	6-35 måneder: Kulderystelser <sup>2</sup> , reaktioner ved indstiksstedet (blodudtrædning, hævelse, hård infiltration (induration)). 3-17 år: Feber, blodudtrædning ved indstiksstedet
Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100)	6-35 måneder: Overfølsomhed, diarré. 3-17 år: Nedsat antal blodplader <sup>6</sup> , stønnen <sup>7</sup> , rastløshed <sup>7</sup> , svimmelhed <sup>7</sup> , diarré, opkastning <sup>7</sup> , øvre mavesmerter <sup>7</sup> , ledsmerter <sup>7</sup> , træthed <sup>7</sup> , reaktioner på indstiksstedet (varme <sup>7</sup> , kløe <sup>8</sup> ).
Sjældne (≥1/10.000 til <1/1.000)	6-35 måneder: Allergiske reaktioner (som generaliseret hudkløe, udslæt), reaktioner ved indstiksstedet (udslæt, kløe), influenzalignende sygdom.
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Ingen data, men bivirkninger som observeret ved Vaxigrip kan forekomme.
<sup>1</sup> Almindelig hos børn 9-17 år, <sup>2</sup> Rapporteret hos børn ≥ 24 mdr., <sup>3</sup> Sjældnen hos børn < 24 mdr., <sup>4</sup> Sjældnen hos børn ≥ 24 mdr., <sup>5</sup> Rapporteret hos børn < 24 mdr., <sup>6</sup> Rapporteret hos et barn på 3 år, <sup>7</sup> Rapporteret hos børn 3-8 år, <sup>8</sup> Rapporteret hos børn 9-17 år	
<b>Bivirkninger ved Fluenz Tetra®* (børn og unge 2-17 år)</b>	
Meget almindelige (≥1/10)	Nedsat appetit, hovedpine, tilstoppet næse/næseflåd, almen sygdomsfølelse
Almindelige (≥1/100 til <1/10)	Muskelsmerter, feber.
Ikke almindelige (≥1/1.000 til <1/100)	Overfølsomhedsreaktioner (inklusive ansigtshævelse og nældefeber), næseblødning, udslæt.
Meget sjældne (<1/10.000)	Anafylaktiske reaktioner.
Spontane indberetninger efter godkendelse og markedsføring	Guillain-Barré syndrom, forværring af symptomer ved Leigh syndrom (en medfødt neurodegenerativ sygdom).
* Bivirkningsprofilen er delvist baseret på studier og erfaring efter markedsføring med den tilsvarende trivalente vaccine Fluenz®.	

MTV'en kunne ikke blandt børn på 0-2 år påvise en forskel i dødelighed (baseret på i alt tre randomiserede studier) eller alvorlige hændelser (Serious Adverse Events, SAE) efter vaccination (baseret på i alt fem randomiserede studier). Tiltroen til estimerne er lave.

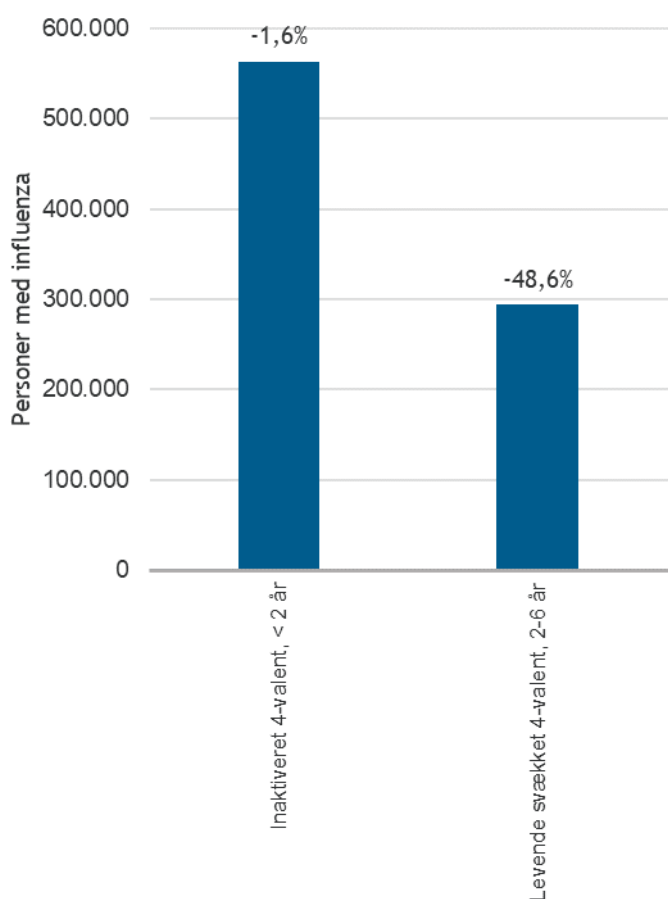
Hvad angår børn mellem 2-6 år, kunne MTV'en heller ikke påvise en øget risiko for alvorlige hændelser (SAE) hos børn, som vaccineres med en levende svækket vaccine. Tiltroen til estimatet er moderat.

Sammenfattende giver hverken MTV'ens evidensgennemgang eller vaccineres produktresuméer anledning til bekymring, hvad angår sikkerheden ved influenzavaccination og risikoen for alvorlige bivirkninger.

## Effekt på befolkningsniveau ved vaccination af børn

Ovenfor beskrives effekten af influenzavaccination primært i relation til børnene selv dog med undtagelse af et enkelt studie, der ikke fandt en effekt af vaccination på sygdom blandt andre familiemedlemmer ved vaccination af børn under 2 år. I modelleringen af forskellige vaccinationsscenarier, der indgik i den medicinske teknologivurdering, fandt man, at det samlede antal influenzatilfælde i befolkningen ville falde med 1,6 % ved vaccination af de mindste børn, men at det tilsvarende ville falde med 48,6 % ved vaccination af børn på 2-6 år, jf. figuren nedenfor.

*Antal af personer, der får influenza i 2020 i analysescenarierne, hvor målgruppen for vaccination udvides med børn (<2 år og 2-6 år). Procentsatserne angiver faldet i forhold til basisscenariet, hvor de sædvanlige grupper vaccineres.*



Når børn under 2 år vaccineres, reduceres antallet af tilfælde således primært inden for aldersgruppen selv, mens effekten af vaccination af de ældre børn påvirker forekomsten af influenza i alle aldersgrupper markant, fordi de lidt ældre børn efter vaccination ikke bærer smitten videre til deres mange kontakter.

Følsomhedsanalyserne viste desuden, at selv ved en vaccinationsdækning på kun 50 % i målgruppen af børn på 2-6 år er der tale om en omkostningseffektiv intervention. Forventningen er imidlertid også, at effekten af at vaccinere børn vil falde over tid, da der må påregnes en vis rest-immunitet fra de tidligere vaccinationer givet i årene forud, såfremt der indføres et tilbagevendende årligt tilbud om influenzavaccination til børn.

## Erfaring med influenzavaccination til børn

Flere lande, herunder Finland, USA, England, Australien og Canada, enten tilbyder eller anbefaler vaccination mod influenza som en del af et nationalt børnevaccinationsprogram, og den levende svækkede intranasale vaccine, som er godkendt til børn fra 2 år, har igennem en årrække været i anvendelse bl.a. i det engelske og finske vaccinationsprogram.

Børn med visse kroniske og/eller alvorlige sygdomme tilbydes allerede nu efter gældende regler gratis influenzavaccination, og på baggrund af eksisterende viden om risikofaktorer anbefaler Dansk Pædiatrisk Selskab i deres retningslinjer for influenzavaccination af børn og unge, at børn med nedenstående sygdomme vaccineres:

- kroniske lungesygdomme (f.eks bronchiektasier, primær ciliedyskinesi, bronkopulmonal dysplasi, cystisk fibrose eller instabil, alvorlig astma)
- kroniske neurologiske sygdomme, der giver nedsat hostekraft og/eller sekretstagnation (herunder Downs syndrom)
- hæmodynamisk betydende hjertesygdom
- kronisk lever- eller nyresygdom
- medfødte eller erhvervede immundefekter
- medicininduceret immunsuppression

I Danmark tilbydes børn med risikosygdomme en inaktiveret 4-valent influenzavaccine som en del af det eksisterende influenzavaccinationsprogram. Det vides ikke, hvor stor en andel af børnene i øget risiko, som bliver vaccineret, men i tabel 3 nedenfor ses, at andelen af alle børn under 5 år, som aktuelt influenzavaccineres, er meget lille og mindre end børn i alderen 5-14 år.

Tabel 3: Antal børn vaccineret mod sæsoninfluenza i perioden 2015/2016 til 2020/2021

	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2019/2020	2020/2021
0-5 år	447 (0,15%)	604 (0,20%)	722 (0,24%)	1182 (0,39%)	1163 (0,38%)	1222 (0,39%)
5-14 år	1727 (0,25%)	2107 (0,32%)	2292 (0,34%)	2810 (0,43%)	2968 (0,46%)	4541 (0,70%)

Der er internationalt bred erfaring med at influenzavaccinere børn, mens der i Danmark er en vis erfaring, idet influenzavaccination allerede tilbydes børn med risikosygdomme, dog i begrænset omfang og til særlige grupper, jf. ovenfor. Der er ingen andre vacciner i børnevaccinationsprogrammet i Danmark, der gives årligt. Hvis det besluttet at indføre et bredt tilbud til alle børn inden for visse aldersgrupper, bør der så vidt muligt indhentes erfaringer fra udlandet.

## Forældres accept af influenzavaccination af børn

Som en del af MTV'en blev gennemført en målgruppeanalyse bestående af to fokusgrupper med forældre til børn i alderen 0-6 år, én med gravide og én med sundhedspersonale. I fokusgruppeinterviewene deltog i alt 20 forældre og 18 gravide, og deltagerne blev rekrutteret fra Userneeds' Danmarkspanel.

Analysen viste, at forældrene overordnet set har behov for grundig og målrettet information fra myndighederne, da de er skeptiske i forhold til at lade deres børn vaccinere mod influenza. De opfatter ikke influenza som en livstruende sygdom eller som en sygdom, der kan give alvorlige følger på sigt og derfor er der behov for tydelige argumenter og en klar anbefaling fra Sundhedsstyrelsen.

Forældre med børn, som ofte er syge, eller som har svage eller kronisk syge tætte familiemedlemmer, vil i højere grad overveje, om deres børn skal influenzavaccineres. Forældrene mener ikke, at ambitionen om flokkimmunitet er et overbevisende argument, og de mener, at de primære grunde til at lade børn vaccinere burde være, at det kommer dem selv til gode.

Nogle forældre fortrækker en næsespray frem for injektion, da barnet dermed vil undgå nåle og stik. Andre har forbehold over for administrationsformen med næsespray, fordi de tror, det kan være mere ubehageligt for barnet, og at effekten måske er mindre end ved en injektion.

Sundhedspersonalet mener overordnet, at det danske vaccinationsprogram udelukkende bør fokusere på at forebygge livstruende eller meget alvorlige sygdomme – så hvis influenzavaccinationsprogrammet skal inkludere børn, skal der være evidens for, at det også redder liv.

Fundene fra fokusgruppen med gravide omtales her, fordi vaccination af gravide beskytter spædbørn mod influenza, og fordi børn under 6 måneder ikke kan influenzavaccineres. Samtidig er hyppigheden af indlæggelser samt risikoen for alvorlig influenzasygdom størst hos børn under 6 måneder.

Kun cirka halvdelen af de gravide angiver, at de tager imod tilbuddet om gratis influenzavaccination, og ikke alle ved, at de er omfattet af tilbuddet. Influenzavaccination opfattes som mindre vigtigt end kighostevaccination, som mange kender og vil tage imod. Kun få af de gravide er blevet opfordret til at blive vaccineret af deres egen læge og stort set ingen af deres jordemoder – som mange tværtimod oplever anbefaler ikke at blive det.

## Indpasning i børnevaccinationsprogrammet

Inklusion af influenzavaccination i børnevaccinationsprogrammet vil på grund af nødvendigheden af at *time* vaccination med den årlige influenzasæson og behovet for årlige vaccinationer kræve selvstændige, tilbagevendende besøg hos egen læge eller anden vaccinatør, der kun sjældent vil kunne kombineres med andre børnevaccinationer.

Det bør desuden overvejes, om inklusionen af influenzavaccinationen i børnevaccinationsprogrammet øger risikoen for, at den relativt hyppige vaccinationspåmindelse øger antallet af forældre, der glemmer eller fravælger vaccinationerne for de alvorlige sygdomme, der allerede er inkluderet i børnevaccinationsprogrammet. Derudover kan inklusion af en sygdom som influenza, der ikke af forældre anses som og også kun sjældent er alvorlig, risikere at mindske troværdigheden til børnevaccinationsprogrammet generelt, hvis ikke tilbuddet følges af tilstrækkelig information og faglige begrundelser.

## Økonomi

Den sundhedsøkonomiske analyse bygger på en model, der simulerer antallet af influenzatilfælde blandt befolkningen i Danmark, hvor ikke kun gruppen af vaccinerede men også deres kontakter indregnes i modellen. Der er anvendt et basisscenarie, som er et gennemsnit af sæsonerne 2015/16 til 2017/18, og modellen fremskrives dernæst til hhv. 2020 og 2040. Modellen inddrager antallet af vaccinerede, vaccineeffektivitet og en kontaktmatrix, som udtrykker antallet af daglige kontakter mellem forskellige alders- og risikogrupper. Hvis en vaccination vurderes omkostningseffektiv, er det et udtryk for, at man får en øget livskvalitet blandt befolkningen for en rimelig betaling fra samfundets side.

Den sundhedsøkonomiske analyse viser, at et tilbud om vaccination af børn på 0-2 år med en inaktiveret vaccine og børn på 2-6 år med en levende svækket vaccine formentlig vil være omkostningseffektivt, hvilket er i overensstemmelse med den eksisterende litteratur på området. En væsentlig årsag er til dette er, at vaccination af børn, særligt i aldersgruppen 2-6 år, medfører et kraftigt fald i antallet af influenzatilfælde i den samlede befolkning grundet børnenes kontaktmønstre.

Modellen tager ikke stilling til graden af alvorlig sygdom eller den isolerede effekt af influenzavaccination hos børnene, men viser den samlede omkostningseffektivitet for hele befolkningen.

## Samlet vurdering

Sundhedsstyrelsen vurderer, at influenzavaccination er effektiv i forhold til at forebygge infektion med influenza hos børn. Influenzasygdom medfører sjældent alvorlig sygdom hos raske børn, men den samlede influenzasygdomsbyrde kan være betydelig.

Af dette notat fremgår, at der i 2018/19, som var den hårdeste af de seneste fem influenzasæsoner, hvad angår indlæggelser blandt børn, blev indlagt 429 børn mellem 0-4 år med influenza. Ud over aldersgruppen på 65+ år er det i aldersgruppen 0-4 år, de fleste influenzaindlæggelser forekommer. Som beskrevet skal tallet dog læses med det forbehold, at tærsklen for at indlægge små børn er mindre end større børn, og alvorligheden af infektionen kan ikke nødvendigvis udledes direkte af tallet. Det fremgår også af ovenstående, at der i gennemsnit er en influenzarelateret dødelighed på omkring 14 børn mellem 0-14 år hvert år. Der er dog tale om en beregnet dødelighed, og tallet er behæftet med en vis usikkerhed. Desuden er det uvist, om indlæggelser og dødsfald forekommer blandt børn, der i forvejen har underliggende faktorer, der øger risikoen for alvorligt forløb med influenza.

MTV'en viste, at influenzavaccination af børn i alderen 6 måneder til 6 år ville føre til en reduktion af den influenzarelaterede sygdomsbyrde hos børnene, men at det ikke er muligt ud fra eksisterende studier inkluderet i MTV'en at konkludere, om der vil være et stort forebyggelsespotentialt i forhold til indlæggelseskrævende influenzasygdom eller død. Der er altså for det enkelte barn en gevinst ved at blive influenzavaccineret i form af en mindre risiko for at få influenza, men vi kan ikke på baggrund af MTV'en konkludere, at influenzavaccination forebygger alvorlig sygdom hos barnet.

Et influenzasygt barn, der kan smitte forældre og søskende, kan føre til højt sygefravær i institution og på arbejdsplads og må forventes at påvirke en families trivsel negativt.

Desuden kan børnene via deres kontakter overføre smitte til andre risikogrupper. Selvom MTV'en ikke finder overbevisende evidens for effekten af at influenzavaccinere børn under 2 år på reduktion af sygdom hos familiemedlemmer, er der konsensus i fagkredse om, at børn generelt driver store dele af smittespredningen i influenzasæsonen, hvilket også kommer til udtryk i den epidemiologiske model. Det vil formentlig øge trygheden i nogle familier at vide, at et barn er vaccineret og dermed i lavere grad risikerer at smitte sårbare familiemedlemmer med influenza. Vaccination af børn i alderen 2-6 år vil forventeligt mindske risikoen for, at små søskende på under 6 måneder bliver smittet.

Modelleringen viser, at der er et meget stort forebyggelsespotentialt i befolkningen ved vaccination mod influenza af de 2-6-årige børn. Således kan man opnå en estimeret reduktion på næsten 50 % af det samlede antal influenzatilfælde i befolkningen i en sæson ved vaccination af denne aldersgruppe. Sundhedsstyrelsen vurderer således, at influenzavaccination af børn vil have en gavnlig effekt på opbyggelsen af immunitet i befolkningen og dermed mindske smittespredningen til risikogrupper og personer med høj alder, hos hvem vaccination typisk har lavere effekt. Det er velkendt, at flere af vaccinerne i børnevaccinationsprogrammet tilsvarende ikke blot er inkluderet for at beskytte det vaccinerede barn, men også for at bidrage til

opbyggelsen af immunitet i befolkningen. Det gælder fx vaccination mod pneumokokker, som også har haft en betydelig positiv effekt blandt ældre aldersgrupper.

Sundhedsstyrelsen anbefaler på baggrund af ovennævnte, at børn i alderen 2-6 år tilbydes influenza vaccination i sæson 2021/22.

Anbefalingen tager udgangspunkt i, at der findes sikre og effektive vacciner, der kan reducere forekomsten af influenza hos børn og bidrage til et markant fald i antallet af tilfælde på befolkningsniveau. Vaccination kan således både fremme trivslen i børnefamilier og bidrage til en mere normal hverdag, ligesom vaccination af børn indeholder et stort folkesundhedsmæssigt potentiale i at begrænse den generelle smitteudbredelse.

Sundhedsstyrelsen har i vurderingen lagt til grund, at vi står over for en influenzasæson, der muligvis kan blive hårdere end sædvanligt, fordi der som følge af de omfattende restriktioner var et meget lavt niveau af smitte med influenza i den foregående sæson.

Derudover har vi fortsat en COVID-19 epidemi, og vi må på nuværende tidspunkt forvente smittetigning i efteråret, og vi må derfor i videst muligt omfang forebygge andre infektionssygdomme, der kan være alvorlige hos de samme personer, der også er i øget risiko ved COVID-19.

Sundhedsstyrelsen anbefaler ikke vaccination af 0-2-årige, idet forventningen er, at dette vil have begrænset effekt på smittespredningen i samfundet. De helt små børn under 6 måneder, som er i størst risiko for alvorlig influenzasygdom, men som ikke kan vaccineres, bør søges beskyttet gennem vaccination af gravide. Sundhedsstyrelsen vil ligeledes arbejde for at sikre en højere tilslutning i denne målgruppe.

Anbefalingen for vaccination af børn på 2-6 år gælder således den kommende influenzasæson, men bør revurderes forud for sæsonen 2022/23, hvor situationen med COVID-19 og i det danske sundhedsvæsen forventeligt er en anden.

Sundhedsstyrelsen vil sikre tilgængelig, forståelig og transparent information til forældre til børn i alderen 2-6 år, som formidler den faglige begrundelse for tilbuddet og argumenterne for at tage imod det.

Sundhedsstyrelsen finder desuden, at der bør gøres en ekstra indsats for, at børn i øget risiko for alvorlig influenzasygdom, som også hidtil har været en del af vaccinationsprogrammet, rent faktisk bliver vaccineret. Dette vil vi samarbejde med de relevante faglige selskaber om, ligesom vi som sædvanligt lancerer en større informationskampagne til alle de relevante målgrupper for programmet.