

Influensavaksine – til hvem?

Gjennomgått influensa kan minske risikoen for et alvorlig forløp ved smitte med et nytt influensavirus. Helsepersonell og friske arbeidstakere som vaksineres jevnlig, blant annet for å beskytte sårbare pasienter og gamle, kan selv bli mer utsatt for et alvorlig forløp av influensa.

Bjørn Haneberg
bjha1@hotmail.com
Svenn-Erik Mamelund
Siri Mjaaland

«Ikke vær barsk,» skrev Aftenposten 2.1. 2009 (1), med henvisning til en representant fra Folkehelseinstituttet for å oppfordre folk i risikogrupperne og deres nærkontakter til å ta årets influensavaksine i stedet for å gjenomgå sykdommen. Under halvparten av dem som i 2005/06 tilhørte risikogrupperne, var nemlig vaksinert (2).

Folkehelseinstituttet anbefaler at personer som tilhører visse risikogrupper blir vaksinert mot influensa hvert år. Det gjelder dem som har fylt 65 år, beboere i omsorgsboliger og sykehjem, gravide i 2.–3. trimester og barn og voksne med enkelte kroniske og/eller alvorlige sykdommer, svært alvorlig fedme eller nedsatt infeksjonsresistens. I tillegg bør husstandskontakter til svært immunosupprimerte pasienter vurderes å la seg vaksinere, og helsepersonell med pasientkontakt og svinerøktere anbefales å ta vaksinen (3).

Ved å vaksinere helsepersonell som er i jevnlig kontakt med pasienter, kan man hindre at utsatte grupper blir smittet (4) – som vist ved «det japanske eksperiment», der overdødeligheten av pneumoni og influensaliknende sykdom hos eldre ble sterkt redusert i de årene skolebarna regelmessig ble vaksinert mot influensa (5). Men i en større analyse kunne det ikke påvises noen vesentlig effekt av slik vaksinasjon av helsepersonell på forekomsten av influensa og pneumoni eller innleggelse i sykehus/død pga. luftveissykdom hos minst 60 år gamle pleiepasienter og beboere i omsorgsboliger (6). Det har heller ikke vist seg kostnadseffektivt å vaksinere friske, voksne arbeidstakere for å redusere sykefraværet (7).

I Norge har vi til nå brukt ikke-replikerende, eller «ikke-levende», influensavaksiner som hovedsakelig består av virusets ytre deler – enten som splittvirus eller som rensset antigen. Disse ytterproteinene – hemagglutinin (H) og nevraminidase (N) – er i stadig endring. Selv om endringene

fra ett år til et annet er relativt små, er de likevel så viktige at det hvert år må lages ny vaksine. Med ujevne mellomrom oppstår det så et fullstendig skifte av ytterdelene – og infeksjonen sprer seg da raskt som en pandemi.

Etter at svineinfluenzaen oppsto i 2009, tok det mange måneder før egne pandemi-vaksiner var klare til bruk – og i mange land var en sesongvaksine eneste alternativ. I ettertid er det reist spørsmål om vaksiner mot årets eller tidligere års sesonginfluensa tross alt hadde en viss effekt mot det nye viruset (8, 9) – eller om bruk av sesongvaksiner kunne ha en uheldig virkning (10). I denne kronikken diskuterer vi muligheten for at infeksjon med influensavirus kan gi opphav til cellulær immunitet mot konserverte, indre deler av viruset som ikke er i konstant endring, og at slik immunitet kan beskytte mot nye stammer av influensavirus.

Humoral og cellulær immunitet

Effekten av vaksiner har stort sett vært sett på som resultat av sirkulerende antistoffer. For influensa har dette vært så entydig at en viss serumkonsentrasjon av antistoff mot én subtype hemagglutinin brukes som mål på om man er beskyttet mot virus av samme subtype.

I et dristig forsøk hvor 63 frivillige forsøkspersoner ble smittet med et influensa A(H1N1)-virus, ble det bekreftet at slike antistoffer fra tidligere år kunne nøytralisere virus hos de nysmittede. I tillegg viste det seg at cytotoksiske T-celler kunne fjerne eller inaktivere virus hos forsøkspersoner selv om de *ikke* tidligere hadde utviklet subtypespesifikke antistoffer eller tidligere hadde vært utsatt for infeksjon med et H1N1-virus (11).

Siden mange av disse siste forsøkspersonene fikk influensasymptomer kort tid etter smitten, ble det antatt at slik cellulær kryss-immunitet ikke nødvendigvis beskyttet mot infeksjon, men at sykdomsforløpet kunne bli lettere, eventuelt at infeksjonen kunne forbli subklinisk (11). Senere er det påvist en slik negativ sammenheng mellom alvorlighetsgraden av kliniske influensasymptomer og nivået av CD8-positiv T-celleaktivitet (12).

Hva har vi lært av pandemiene?

Under spanskesyken i 1918 var det hovedsakelig unge mennesker som mistet livet, mens de over 50 år relativt sett var mindre utsatt (13). Det er dessuten påfallende at det inntrådte et skifte i dødelighet av influensa og pneumoni – dødeligheten steg fra ti års alder frem til slutten av 20-årene, for så å avta brått med alderen hos dem som hadde fylt 30 år. Det er derfor fristende å se dette brå omslaget i sammenheng med den såkalte russerpandemien i 1889–90, dvs. 28–29 år tidligere. Det er imidlertid lite trolig at en eventuell beskyttende effekt hos dem som var født i 1889 eller tidligere og som kunne vært smittet i 1889, kunne tilskrives antistoffer mot hemagglutinin, siden den foregående pandemien sannsynligvis var forårsaket av influensa A-virus av subtype H3 (N er ukjent), mens spanskesyken skyldtes et virus av subtype H1N1 (14).

Observasjoner fra Cleveland under asiasyken høsten 1957 viste at de voksne i en familie var bedre beskyttet mot sykdommen enn barna, og at denne tendensen ble forsterket hvis de i løpet av de siste årene hadde gjennomgått influensa (15). I årene før – fra spanskesyken i 1918 – var det influensavirus av subtype H1N1 som sirkulerte i befolkningen, mens asiasyken var forårsaket av et H2N2-virus. Den beskyttende effekten kunne derfor heller ikke denne gang tilskrives antistoffer mot disse overflateproteinene.

Under svineinfluensapandemien i 2009 var det de unge voksne og de middelaldrende som ble hardest rammet (16). På verdensbasis er det nylig beregnet at sykdommen var årsak til et sekssifret antall døde – og at 80 % av disse var under 65 år (17). Én grunn til at de eldste kom så godt fra det, kan være kryssreagerende immunitet mot ikke-pandemisk A(H1N1)-virus som var i sirkulasjon i periodene 1918–57 og 1977–2009, noe som også er foreslått som forklaring på at pandemien ble mildere enn forventet (18).

Flere studier peker nå i retning av at gjennomgått sesonginfluensa forårsaket av andre subtyper enn A(H1N1) kan stimulere til cellulær immunitet mot konserverte antigener i både fugleinfluensavirus A(H5N1) (19) og svineinfluensavirus (20–22). De



Illustrasjon © Stein Løken

eldre har derfor gjennom mange år hatt mulighet til å utvikle slik kryssreagerende immunitet mot helt nye virusstammer (23).

Vaksinering mot sesonginfluensa

Allerede i 2009 ble det antydnet at barn som regelmessig ble vaksinert mot sesonginfluensa, kunne bli hindret i å utvikle en naturlig immunitet og derfor ville være mer utsatt for et alvorlig forløp ved senere pandemier (24). Den samme forskergruppen rapporterte nylig at friske, uvaksinerte barn utviklet signifikant større økning i virusspesifikk T-cellerespons enn barn på samme alder med cystisk fibrose som var vaksinert årlig (25).

Fra Canada ble det rapportert at det så ut til at de som var vaksinert mot sesonginfluensa som del av et generelt tilbud til befolkningen året før svineinfluensaen, hadde økt risiko for å bli syke av den, og at dette kunne bekrefte ved påvisning av pandemivirus (26, 27). Liknende funn er nylig rapportert fra Japan, der skoleelever

som foregående sesong var vaksinert mot influensa, hadde økt risiko for å få influensaliknende sykdom under den pågående pandemien (28).

I Norge, som i resten av verden, er det de gamle som utgjør den største risikogruppen ved vanlig sesonginfluensa og som da har stor overdødelighet (29). Uheldigvis er det hos disse at vaksinen har dårligst effekt, og det diskuteres i hvilken grad bedre vaksiner kan redusere denne overdødeligheten (30). En «levende» influensavaksine til intranasal bruk er ingen løsning, siden den ikke er godkjent til bruk for personer over 49 år (31). Den er dessuten ikke godkjent for gravide, noe som gjør den mindre egnet for fertile kvinner i helse- og omsorgsykker.

I påvente av mer effektive og trygge vaksiner med virkning mot et bredt spekter av influensastammer er det grunn til å utnytte erfaringene fra tidligere pandemier og opplyse friske unge og voksne om fordelene ved å gjennomgå høstens og vinterens influensa. Nylig er det uttrykt bekymring

for at en befolkningsgruppe som har vært fullstendig beskyttet mot sesonginfluensa ved regelmessig vaksinasjon, kan ende opp uten kryssreagerende T-celleavhengig immunitet mot influensa (23).

For å unngå økt risiko for alvorlig sykdom hos helsepersonell ved en senere pandemi, bør vi vurdere om disse fortsatt skal stå på listen (3) over dem som anbefales å ta årets vaksine – og heller satse på intensivert vaksinering av risikogruppene. Det har også vist seg at andre infeksjonsforebyggende tiltak, som for eksempel å gi pneumokokkvaksine sammen med influensavaksinen til eldre, kan forebygge både hjerteinfarkt og hjerneslag (32). På den måten kan en stor yrkesgruppe fritas for økt risiko for alvorlig sykdom ved en senere pandemi.

Synspunktene i kronikken er forfatterens egne og representerer ikke nødvendigvis Folkehelseinstituttets syn.

>>>

Bjørn Haneberg (f. 1938)

er dr.med. og spesialist i barnesykdommer. Han var tidligere forskningssjef ved Folkehelseinstituttet og tar nå oppdrag for instituttet. Han har også vært overlege ved barneavdelinger og professor i medisin ved Universitetet i Tromsø og Universitetet i Bergen. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Svenn-Erik Mamelund (f. 1969)

er dr.polit. og seniorforsker ved Arbeidsforskningsinstituttet. Han har tidligere vært forsker ved Folkehelseinstituttet og har blant annet arbeidet med historiske data fra influensapandemier, spesielt spanskesyken. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Siri Mjaaland (f. 1958)

er dr.scient. innen immunologi, seniorforsker ved Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, Folkehelseinstituttet, og partner i K.G. Jebsen Centre for Research on Influenza Vaccines. Hun har tidligere drevet grunnforskning innen virus-vert-interaksjoner og leder nå flere forskningsprosjekter for å karakterisere immunresponser mot influensa. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Litteratur


1. Leander S. Influenza? Ikke vær barsk. Aftenposten, del 1, 2.1.2009: 10–11.
2. Bergsaker M, Hungnes O, Iversen B. Influenzavaksiner – hvorfor, for hvem og med hvilken vaksine? Tidsskr Nor Lægeforen 2006; 126: 2814–7.
3. Informasjon til helsepersonell. Influenzavaksine til risikogrupperne for sesongen 2013/2014, www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6499&Main_6157=6263:0:25,6566&Content_6499=6178:107510:0:6271:5:0:0 (3.10.2013).
4. Pavia AT. Mandate to protect patients from health care-associated influenza. Clin Infect Dis 2010; 50: 465–7.
5. Charu V, Viboud C, Simonsen L et al. Influenza-related mortality trends in Japanese and American seniors: evidence for the indirect mortality benefits of vaccinating schoolchildren. PLoS ONE 2011; 6: e26282.
6. Thomas RE, Jefferson T, Lasserson TJ. Influenza

vaccination for healthcare workers who care for people aged 60 or older living in long-term care institutions. Cochrane Database Syst Rev 2013; 7: CD005187.

7. Bridges CB, Thompson WW, Meltzer MI et al. Effectiveness and cost-benefit of influenza vaccination of healthy working adults: a randomized controlled trial. JAMA 2000; 284: 1655–63.
8. Cowling BJ, Ng S, Ma ESK et al. Protective efficacy against pandemic influenza of seasonal influenza vaccination in children in Hong Kong: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2012; 55: 695–702.
9. Johns MC, Eick AA, Blazes DL et al. Seasonal influenza vaccine and protection against pandemic (H1N1) 2009-associated illness among US military personnel. PLoS ONE 2010; 5: e10722.
10. Monto AS, Ohmit SE. Editorial commentary: seasonal influenza vaccines during the 2009 pandemic: help or harm? Clin Infect Dis 2012; 55: 703–5.
11. McMichael AJ, Gotch FM, Noble GR et al. Cytotoxic T-cell immunity to influenza. N Engl J Med 1983; 309: 13–7.
12. Sridhar S, Begom S, Bermingham A et al. Cellular immune correlates of protection against symptomatic pandemic influenza. Nat Med 2013; 19: 1305–12.
13. Mamelund SE. Geography may explain adult mortality from the 1918–20 influenza pandemic. Epidemiology 2011; 3: 46–60.
14. Dowdle WR. Influenza A virus recycling revisited. Bull World Health Organ 1999; 77: 820–8.
15. Epstein SL. Prior H1N1 influenza infection and susceptibility of Cleveland Family Study participants during the H2N2 pandemic of 1957: an experiment of nature. J Infect Dis 2006; 193: 49–53.
16. Folkehelseinstituttet. Statusrapport om ny influensa A(H1N1). 7. 1.2010. www.fhi.no/dokumenter/f75b8a3bf1.pdf (3.10.2013).
17. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. Lancet Infect Dis 2012; 12: 687–95.
18. Couch RB, Atmar RL, Franco LM et al. Prior infections with seasonal influenza A/H1N1 virus reduced the illness severity and epidemic intensity of pandemic H1N1 influenza in healthy adults. Clin Infect Dis 2012; 54: 311–7.
19. Lee LY, Ha LA, Simmons C et al. Memory T cells established by seasonal human influenza A infection cross-react with avian influenza A (H5N1) in healthy individuals. J Clin Invest 2008; 118: 3478–90.
20. Greenbaum JA, Kotturi MF, Kim Y et al. Pre-existing immunity against swine-origin H1N1 influenza viruses in the general human population. Proc Natl Acad Sci U S A 2009; 106: 20365–70.
21. Tu W, Mao H, Zheng J et al. Cytotoxic T lymphocytes established by seasonal human influenza cross-react against 2009 pandemic H1N1 influenza virus. J Virol 2010; 84: 6527–35.
22. Wilkinson TM, Li CKF, Chui CSC et al. Preexisting influenza-specific CD4+ T cells correlate with disease protection against influenza challenge in humans. Nat Med 2012; 18: 274–80.
23. Schotsaert M, Saelens X, Leroux-Roels G. Influenza vaccines: T-cell responses deserve more attention. Expert Rev Vaccines 2012; 11: 949–62.
24. Bodewes R, Kreijtz JHCM, Rimmelzwaan GF. Yearly influenza vaccinations: a double-edged sword? Lancet Infect Dis 2009; 9: 784–8.
25. Bodewes R, Fraaij PL, Kreijtz JH et al. Annual influenza vaccination affects the development of heterosubtypic immunity. Vaccine 2012; 30: 7407–10.
26. Skowronski DM, De Serres G, Crowcroft NS et al. Association between the 2008–09 seasonal influenza vaccine and pandemic H1N1 illness during spring-summer 2009: four observational studies from Canada. PLoS Med 2010; 7: e1000258.
27. Rosella LC, Groenwold RH, Crowcroft NS. Assessing the impact of confounding (measured and unmeasured) in a case-control study to examine the increased risk of pandemic A/H1N1 associated with receipt of the 2008–9 seasonal influenza vaccine. Vaccine 2011; 29: 9194–200.
28. Tsuchihashi Y, Sunagawa T, Yahata Y et al. Association between seasonal influenza vaccination in 2008–2009 and pandemic influenza A (H1N1) 2009 infection among school students from Kobe, Japan, April–June 2009. Clin Infect Dis 2012; 54: 381–3.
29. Gran JM, Iversen B, Hungnes O et al. Estimating influenza-related excess mortality and reproduction numbers for seasonal influenza in Norway, 1975–2004. Epidemiol Infect 2010; 138: 1559–68.
30. Lambert ND, Ovsyannikova IG, Pankratz VS et al. Understanding the immune response to seasonal influenza vaccination in older adults: a systems biology approach. Expert Rev Vaccines 2012; 11: 985–94.
31. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59 (RR-8): 1–62.
32. Hung IFN, Leung AYM, Chu DWS et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2010; 51: 1007–16.

Mottatt 28.6. 2013, første revisjon innsendt 5.9. 2013, godkjent 11.10. 2013. Redaktør: Siri Lunde Strømme.

 Engelsk oversettelse på www.tidsskriftet.no

 Podkast på www.tidsskriftet.no

Publisert først på nett.